

Utrecht, 1959

KERATOGENESIS IMPERFECTA HEREDITARIA BOVINA

EEN ERFELIJK MOND- EN KLAUWGEBREK BIJ HET RUND

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

A. J. G. VAN 'T HOOFT

KERATOGENESIS IMPERFECTA HEREDITARIA BOVINA
EEN ERFELIJK MOND- EN KLAUWGEBREK BIJ HET RUND

STELLINGEN

I

De dragers van erfelijke gebreken dienen uit de fokkerij te worden geëlimineerd.

II

Het is gewenst dat een onderzoek wordt ingesteld naar een verband tussen bloedgroepen en erfelijke gebreken bij het rund.

III

De kwalificatie „subletaal” in de zin waarin deze wordt gebruikt door P. KOCH, H. FISCHER en H. SCHUMANN (Erbspathologie der landwirtschaftlichen Haustiere, Berlin 1957) moet onjuist worden genoemd.

IV

Het verdient aanbeveling, in kontrakten betreffende de aankoop van voor kunstmatige inseminatie bestemde stieren voorwaarden op te nemen met betrekking tot eventuele met name te noemen erfelijke gebreken van deze dieren.

V

De voordelen, verbonden aan het gebruik van paarden in het landbouwbedrijf, verdienen meer aandacht dan de laatste jaren het geval is geweest.

VI

Het gebruik van rattenverdelgingsmiddelen, die schadelijk zijn voor mens en/of huisdier, dient te worden gereglementeerd.

VII

Het is van belang, in Nederland een onderzoek in te stellen naar de aanwezigheid van levende cysticerci bij runderen in die gevallen, waarin bij de voorgeschreven insnijdingen verkalkte cysticerci zijn gevonden.

VIII

De diagnose „mond- en klauwzeer” is, indien slechts één dier daarvan min of meer typische verschijnselen vertoont, slechts na serologisch en/of virologisch onderzoek te stellen.

IX

Bij de bestrijding van longwormziekten bij het rund is de inhalatiemethode van ENIGK de enige tot nu toe bekende effectieve anthelmintische therapie.

X

Het verdient aanbeveling het woord „hoeder” in artikel 4 van het Koninklijk Besluit van 16 augustus 1956 no. 10, houdende regelen met betrekking tot de inenting van hoenders tegen pokken en difterie door anderen dan dierenartsen, te schrappen.

XI

Voor de identificatie van runderen is behalve een genummerde schets ook een deugdelijk oormerk onontbeerlijk.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153502_0024

KERATOGENESIS IMPERFECTA HEREDITARIA BOVINA

EEN ERFELIJK MOND- EN KLAUWGEBREK BIJ HET RUND

WITH A SUMMARY IN ENGLISH

MIT EINER ZUSAMMENFASSUNG IN DEUTSCHER SPRACHE

AVEC UN RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD

VAN DOCTOR IN DE DIERGENEESKUNDE

AAN DE RIJSUNIVERSITEIT TE UTRECHT,

OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR. J. JONGBLOED,

HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,

VOLGENS BESLUIT VAN DE SENAAT DER UNIVERSITEIT,

TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE

FACULTEIT DER DIERGENEESKUNDE

TE VERDEDIGEN OP DONDERDAG 4 JUNI 1959,

DES NAMIDDAGS 4.15 UUR PRECIES,

DOOR

ADRIANUS JOANNES GERARDUS VAN 'THOOF

GEBOREN TE AMSTERDAM

CENTRUM VOOR

LANDBOUWPUBLIKATIES EN



LANDBOUWDOCUMENTATIE

WAGENINGEN, 1959

PROMOTOR:

PROF. DR. P. HOEKSTRA

Uxori parentibusque

INHOUD

WOORD VOORAF

INLEIDING	1
---------------------	---

A. Een viertal kalveren, verdacht te lijden aan mond- en klauwzeer

I. DE TER BESCHIKKING STAANDE GEGEVENS	7
--	---

B. Onderzoek van een aantal kalveren met ziekteprocessen aan mondslijmvlies en klauwen

I. ONDERZOEKINGEN OMTRENT DE AARD VAN DE PROCESSEN	17
II. ONDERZOEKINGEN BETREFFENDE DE MOGELIJKE OORZAKEN VAN DE PROCESSEN	40
1. Mond- en klauwzeervirus	40
a. Serumneutralisatietest in caviae	40
b. Complementbindingsreacties	42
c. Infectieproef met runderen	45
d. Infectieproef met caviae	45
e. Infectieproef met ongespeende muizen	45
2. Bacteriële infecties	46
3. Schimmels	46
4. Chemische stoffen	46
5. Trofische stoornissen	49
6. Genetische factoren	49
III. DIFFERENTIAALDIAGNOSE	51
1. Boosaardige catarraalkoorts	51
2. Mucosal disease	51
3. Bluetongue	52

C. Genetische aspecten

I. AFSTAMMINGSGEGEVENS	55
II. HET ERFELIJK KARAKTER VAN HET GEBREK	58
III. DE WIJZE VAN OVERERVING	61
IV. ALGEMENE BESCHOUWING	65

Dit proefschrift verschijnt tevens als No. 65.6 in de reeks Verslagen van Landbouwkundige Onderzoekingen.

D. Een oriënterend histologisch onderzoek

I. DE RUNDERKLAUW	71
1. Het normale beeld	71
2. Het afwijkende beeld bij de aangetaste kalveren	72
a. Het aantal lederhuidpapillen van de zoom en de kroon	73
b. De grootte van de lederhuidpapillen	74
c. De bloedvaten van de klauwlederhuid	75
d. De cellen van het stratum germinativum	77
II. DE RUNDERTONG	80
1. Het normale beeld	80
2. Het afwijkende beeld bij het aangetaste kalf	80
III. DE SLOKDARM, PENS, NETMAAG, BOEKMAAG EN LEBMAAG	82
IV. ONDERZOEK VAN HET HOORN	83

E. Oriënterend onderzoek naar een mogelijke correlatie van de erfelijke afwijking met een bepaalde bloedgroep

I. ALGEMEEN	95
II. HET ISOLEREN VAN SPECIFIEKE ANTILICHAMEN TEGEN BLOEDGROEPFACTOREN, DIE SAMENHANGEN MET HET ERFELIJK BEPAALD GEBREK	96
III. BLOEDGROEPENDETERMINATIE VAN DE HOMOZYGOOT AFWIJKENDE EN DE HE- TEROZYGOTE DIEREN	100

SAMENVATTING	102
SUMMARY	104
ZUSAMMENFASSUNG	106
RÉSUMÉ	108
LITERATUUR	111

WOORD VOORAF

Het is mij een aangename plicht, bij de voltooiing van dit proefschrift een woord van dank te richten tot mijn academische leermeesters, alsmede tot allen, die hierbij, hetzij door morele, hetzij door daadwerkelijke steun hun gewaardeerde medewerking hebben verleend.

In de eerste plaats tot U, hooggeleerde HOEKSTRA, die mij als promotor bij de voortschrijding van het werk met Uw rijke kennis en ervaring ter zijde hebt gestaan.

Het zij mij vergund, een woord van dank ook te richten tot U, hooggeachte VAN DEN BORN. Als directeur van de Veeartsenijkundige Dienst in Nederland hebt Gij van de aanvang af voor mijn onderzoek een warme belangstelling getoond en mij alle middelen geboden, die het welslagen van dit werk en het verschijnen in deze vorm hebben mogelijk gemaakt.

Dankbaar gedenk ik, zeergeleerde KONING, dat Gij mij in de gelegenheid hebt gesteld, binnen de grenzen der ambtelijke plichten, alle voor dit werk noodzakelijke onderzoeken te verrichten, waardoor het mogelijk werd het in de sfeer van wetenschappelijke concentratie te voltooien.

Dat Gij, hooggeleerde TEN THIJE, mij de gelegenheid hebt geboden aan het Pathologisch Instituut alle voor dit werk nodige onderzoeken te verrichten, waarbij ik mij steeds van Uw steun verzekerd wist, stemt mij tot oprechte dankbaarheid.

Het is door Uw college's, hooggeleerde HIRSCHFELD, dat mijn belangstelling is gewekt voor de wetenschap der genetica, die voor mijn onderzoeken van zo grote waarde is geweest. Hiervoor, alsmede voor de bereidwilligheid waarmede Gij het over deze materie handelende hoofdstuk van dit werk hebt willen beoordelen, ben ik U ten zeerste verplicht.

Het is mij een voorrecht, hooggeleerde SCHULTZE, mij tot Uw leerlingen te hebben mogen rekenen. En toen bij de bewerking van dit proefschrift mijn kennis van de histologie te kort schoot, hebt Gij, ofschoon Gij het hoogleraarsambt reeds had neergelegd, met grote bereidwilligheid erin toegestemd wederom mijn leermeester te zijn.

U, zeergeleerde FRENKEL, zeg ik dank voor de mij in het Staatsveeartsenijkundig Onderzoekingsinstituut verleende gastvrijheid; de waardevolle besprekingen, die ik met U mocht voeren, hebben mijn inzicht op velerlei gebied verruimd en verdiept.

Voor de praktische lessen van U genoten, waarde FREDERIKS, ben ik U zeer erkentelijk. Niet onvermeld moge blijven, dat Uw prognose betreffende de aetiologie der hier beschreven verschijnselen juist is gebleken.

Uw kritische bemerkingen, zeergeachte VAN DEN AKKER, ofschoon zij mij niet alle vermochten te overtuigen, hebben mij genoopt tot een diepere bezinning op de aan de orde zijnde problemen, waardoor er geen enkele voor dit werk onvruchtbaar is gebleven.

Ondanks het vele werk, dat het Instituut voor Bloedgroepenonderzoek van U vraagt en in weerwil van de inspanning, die Uw eigen wetenschappelijke onderzoeken vereisen, zeergeleerde BOUW, hebt Gij steeds met grote bereidwilligheid Uw medewerking verleend, wanneer hierop door mij een beroep werd gedaan.

Voor het controleren van de statistische berekeningen, zeergeachte SCHOENMAKERS, ben ik U zeer erkentelijk.

Uw grote kennis en ervaring op het gebied van de microscopische fotografie, zeergeleerde Bos, hebben het mogelijk gemaakt, het werk van illustratieve afbeeldingen te voorzien, die naast een verduidelijking van de tekst een sieraad van het boek vormen.

Ten zeerste verplicht voel ik mij jegens mijn collega's die bij dit werk op enigerlei wijze hun medewerking hebben verleend, in het bijzonder jegens U, zeergeachte MAENHOUT.

Aan Uw met nauwgezetheid gevoerde administratie van het Centrum voor Kunstmatige Inseminatie te Lierop, waarde KUYPERS, dank ik de nauwkeurige gegevens, die ik steeds van U mocht ontvangen.

Erkentelijk ben ik de heren opzichters van de Veeartsenijkundige Dienst voor hun nauwkeurige inlichtingen, de dames laboranten BURGER, VAN DEN BURG en PISA voor het ten behoeve van het onderzoek verrichte werk en mejuffrouw DE BRUYN voor de moeite, die zij zich in verband met dit proefschrift heeft getroost.

Dat ik U, Vader, in de laatste plaats van mijn dankbaarheid doe blijken, geschiedt om de bijzondere aandacht, die ik hiervoor wil vragen. Uw zorgen voor mijn opvoeding, die mij steeds vergezelden, waren voor mij altijd een onmisbare steun. Dat U mij bij de samenstelling van dit werk met Uw rijke ervaring als publicist ter zijde hebt willen staan, zal mij een voortdurende dierbare herinnering blijven.

INLEIDING

Toen enige jaren geleden bij enkele roodbonte kalveren, afkomstig uit verschillende streken van het midden en zuiden van Nederland, aandoeningen aan het mondslijmvlies en de klauwen werden waargenomen die deden vermoeden dat deze dieren aan mond- en klauwzeer leden, trok dit daarom sterk de aandacht omdat de Nederlandse rundveestapel door de jaarlijkse vaccinatie en andere preventieve maatregelen nagenoeg vrij van deze ziekte wordt gehouden. Nadat de aandoeningen regelmatig bij roodbonte kalveren werden waargenomen en de serologische en virologische onderzoeken ten aanzien van mond- en klauwzeervirus als oorzakelijk agens steeds negatieve resultaten opleverden, werd door de schrijver een onderzoek ingesteld naar de aetiologie.

Het resultaat van dit onderzoek, in de hierna volgende verhandeling voorgelegd, toont ons een merkwaardig voorbeeld van een aandoening, die naar haar uiterlijke verschijning lijkt op het ziektebeeld mond- en klauwzeer, doch naar haar aetiologie gerangschikt dient te worden onder die aandoeningen welke genetisch bepaald zijn.

FIG. 1-6. AANDOENINGEN VAN DE TONG EN DE KLAUWEN VAN KALF NR. 16



FIG. 1.

Tong met epitheeldefecten op de punt en op de linker tongrand vóór het tonglichaam

FIG. 1.

Epithelial defects on the tongue



FIG. 2.

Afbeelding rechts: Het linker achterbeen heeft hoornverval van de gehele kroonrand

Afbeelding links: Het linker voorbeen heeft een hoorndefect op de kroonrand van de binnenklaus en een klein defect op de kroonrand van de buitenklaus

FIG. 2.

Keratine defects on the coronets

FIG. 1-6. Defects of the tongue and claws of the calf number 16



FIG. 3.

Ondervoet van het linker achterbeen. Hoornverval van de kroonrand der binnenklauw. Hoornverval van een gedeelte van de binnenbijklauw.

FIG. 3.

Keratine defects on the coronet and the dew claw



FIG. 4.

Ondervoet van het linker achterbeen. Hoornverval van de kroonrand van de binnenklauw en in de tussenklauwspleet.

FIG. 4.

Keratine defect on the coronet and the skin between the toes



FIG. 5.

Afbeelding links: Het rechter achterbeen mist beide hoornschoentjes en de hoornwand van de binnenbijklaauw

Afbeelding rechts: Het rechter voorbeen vertoont een klein hoorndefect aan de rechter hoefbal

FIG. 5.

Complete exungulation (left) and a little keratine defect (right)



FIG. 6.

Ondervoet van het rechter achterbeen. Exungulatie van beide klauwen.

FIG. 6.

Complete exungulation

A. EEN VIERTAL KALVEREN,
VERDACHT TE LIJDEN AAN
MOND- EN KLAUWZEER

I. DE TER BESCHIKKING STAANDE GEGEVENS

In juni 1955 werden in verschillende slachthuizen vier kalveren aangevoerd, die verschijnselen aan tong, mondslijmvlies, neusspiegel en klauwen vertoonden, welke deden vermoeden dat deze dieren leden aan mond- en klauwzeer. Op de tong, mondzoom en neusspiegel waren meer of minder uitgebreide epitheeldefecten aanwezig, terwijl ook de hoornzoom en hoornkroon der hoefjes afwijkingen vertoonden. De lederhuid was daar ter plaatse zichtbaar en bij enkele klauwtjes was zelfs volledige ontschoening opgetreden. De kalveren waren afkomstig van vier bedrijven, gelegen in verschillende streken van het zuiden en midden van Nederland en waren op deze bedrijven gefokt, zodat een besmetting door contact niet waarschijnlijk was.

Deze gevallen trokken sterk de aandacht, omdat de Nederlandse rundveestapel door preventieve bestrijdingsmaatregelen nagenoeg vrij van mond- en klauwzeer wordt gehouden. Opmerkelijk was verder, dat de overige kalveren op deze bedrijven – waarvan enkele evenals de aangetaste dieren wegens te jeugdige leeftijd tijdens de entperiode nog niet tegen mond- en klauwzeer gevaccineerd waren – geen overeenkomstige verschijnselen vertoonden en bij klinisch onderzoek gezond bleken te zijn. Bovendien stemde het klinische ziektebeeld niet geheel overeen met dat van mond- en klauwzeer en was ook het pathologisch-anatomische aspect enigszins afwijkend. Daar de Nederlandse rundveestapel gedurende de voorafgaande jaren vaccinaties tegen mond- en klauwzeer had ondergaan, werd het mogelijk geacht, dat niet tegen mond- en klauwzeer gevaccineerde nakomelingen van deze veestapel bij een besmetting met mond- en klauwzeervirus hierop afwijkend zouden reageren. Derhalve werd besloten deze aangetaste kalveren voorlopig als verdacht van mond- en klauwzeer aan te merken en een definitieve beslissing op te schorten tot een onderzoek op de bedrijven van herkomst was verricht en tevens een nauwkeurig pathologisch-anatomisch, virologisch en serologisch onderzoek had plaats gevonden. Het pathologisch-anatomisch onderzoek werd uitgevoerd in het Pathologisch Instituut van de Faculteit der Diergeneeskunde van de Rijks-Universiteit te Utrecht door prof. J. H. TEN THIJE. Het virologisch en serologisch onderzoek vond plaats in het Staatsveeartsenijkundig Onderzoekingsinstituut te Amsterdam door de directeur dr. H. S. FRENKEL.

In het hierna volgend overzicht wordt voor ieder aangetast kalf aangegeven:

- a. De bevindingen bij het slachten.
- b. De status op het bedrijf van herkomst.
- c. De anamnese van het ziektegeval.
- d. Het resultaat van het pathologisch-anatomisch onderzoek.
- e. De bevindingen bij het serologisch en virologisch onderzoek.

GEVAL 1

Op 8 juni 1955 was op het slachthuis te W. geslacht een ongeveer vier maanden oud, roodbont M.R.IJ. vaarskalf, toebehorend aan van der P. te W.

a. Slachtbevindingen

De temperatuur bij de levende keuring was 39,6 °C. Van de klauwtjes bleken drie hoornschoentjes afgevallen te zijn. De kroonranden van de overige klauwtjes vertoonden hoorndefecten, zodat de daaronder gelegen lederhuid zichtbaar was. In een tussenklauwspleet was een langgerekt epitheeldefect aanwezig. Op de punt van de tong bevond zich een epitheeldefect ter grootte van een gulden met op de bodem een witgeel necrotisch beslag. Op de bovenlip was een slijmvlieslaesie ter grootte van een cent aanwezig. De hartspeer vertoonde geen myocarditis. Op het pensepitheel bevond zich een achttal erosies. Aan de overige organen waren geen afwijkingen te bespeuren.

b. De status op het bedrijf van herkomst

Aanwezig waren 12 melkkoeien, 10 vaarzen en 3 kalveren van slechts enkele maanden oud. De melkkoeien en vaarzen waren op 9-2-1955 gevaccineerd tegen mond- en klauwzeer. De drie kalveren, die bij het aangetaste dier in dezelfde stal hadden verbleven, waren evenmin als het aangetaste kalf gevaccineerd. Geen enkele van deze op het bedrijf aanwezige runderen vertoonde ziekteprocessen aan de tong of de klauwen; ze werden alle na klinisch onderzoek gezond bevonden.

c. Anamnese

Half mei bemerkte de eigenaar dat het kalf Netje 9, geboren op 4 februari 1955, pijnlijk liep. Ziekteprocessen aan de klauwtjes zijn toen door hem niet opgemerkt; de kalveren liepen namelijk in een modderige weide. Eind mei vielen twee hoornschoentjes af en een week later nog een. Naar de eigenaar mededeelde, zou het kalf de laatste weken moeite gehad hebben met het drinken. Speekselen werd door hem niet opgemerkt. In de weide en in de stal zouden geen caustische stoffen zijn gebruikt.

d. Pathologisch-anatomisch onderzoek

Op de tong kwamen scherp begrensde epitheeldefecten voor, gelijkmatig diep tot onder het slijmvlies in het submucose weefsel reikend. Aan de randen zomin als op de gelijkmatige bodem van het defect was iets te zien dat op een neiging tot genezing – in de vorm van een beginnende epitheelwoekering – wees. Aan de randen van het omgevende slijmvlies was geen necrotisch weefsel aanwezig en op de bodem van het defect was de gelijkmatig rode lederhuid zichtbaar. Bij de ontschoende klauwtjes lag de lederhuid bloot. In de tussenklauwspleet van slechts één hoefje was een langgerekt defect aanwezig, dat al evenmin als de defecten op de tong neiging tot regeneratie vertoonde. De hartspeer vertoonde geen myocarditis, wat bleek uit een microscopisch onderzoek van coupes van verschillende delen van dit orgaan.

e. Serologisch en virologisch onderzoek

Dit onderzoek kon niet plaatsvinden, omdat het daarvoor bestemde materiaal verloren ging.

GEVAL 2

Op 8 juni 1955 werd op het slachthuis te B. aangevoerd een vijf maanden oud, roodbont M.R.IJ. vaarskalf, verdacht te lijden aan mond- en klauwzeer en afkomstig van L. v. d. G. te H.

a. Slachtbevindingen

De temperatuur bij de levende keuring was 38,8 °C. De gehele tandeloze mondrand vertoonde één langgerekt 1½ cm breed defect in het slijmvlies. Op de tongpunt waren enkele onregelmatige epitheeldefecten met een doorsnede van ongeveer 2 cm aanwezig en tevens bevond zich een defect terzijde van het tonglichaam. Ook was er een groot epitheeldefect op het harde verhemelte. Van drie klauwtjes was de hoornschoen afgevallen en van de overige had deze losgelaten. Op de nieren werden petechiën gevonden. Aan de overige organen werden geen afwijkingen waargenomen. Het geslacht gewicht van het kalf bedroeg slechts 46 kg.

b. De status op het bedrijf van herkomst

Aanwezig waren 11 melkkoeien, 10 vaarzen, een drie maanden oud vaarskalf en een stierkalf van een maand. Met uitzondering van deze kalveren waren alle dieren gevaccineerd tegen mond- en klauwzeer. Het aangetaste kalf, dat evenmin gevaccineerd was, had met de beide andere tezamen in een weide gelopen. Verder waren op het bedrijf aanwezig vier zeugen, 18 mestvarkens, 3 lopers en 19 biggen. Ook de biggen hadden met het aangetaste kalf in dezelfde weide gelopen. Geen van deze dieren vertoonde verschijnselen van mond- en klauwzeer. Op het bedrijf en in de weide waren geen caustische stoffen gebruikt.

c. Anamnese

Het aangetaste kalf, Greta 23, was geboren op 31 januari 1955. Begin april bemerkte de eigenaar dat het dier pijnlijk liep. Toen het in mei buiten kwam weidde het, ondanks het pijnlijke lopen, normaal. Aan mond en tong werden geen afwijkingen opgemerkt. Eind mei constateerde de eigenaar, dat van een achterbeen de beide hoornschoentjes waren verdwenen. Bij nauwkeurig onderzoek bleken toen aan de kroonranden van de andere klauwtjes wonden voor te komen, terwijl enkele hoornschoentjes loszaten. Het kalf bleef van die tijd af veel liggen en werd op 9 juni naar het slachthuis te B. vervoerd, nadat was gebleken dat alle resterende hoornschoentjes loszaten. Het dier kon toen slechts met moeite staan. Aan de tong werden geen afwijkingen opgemerkt.

d. Pathologisch-anatomisch onderzoek

Het geslachte kalf werd opgezonden naar het Pathologisch Instituut van de Faculteit der Diergeneeskunde te Utrecht. Ten aanzien van de tong- en klauwaandoeningen viel hetzelfde op te merken als bij het vorige geval. Dus ook hier weer geen neiging tot epithelisatie der defecten, die te oordelen naar het microscopisch beeld zeker niet acuut waren. De hartspier vertoonde geen myocarditis.

e. Serologisch onderzoek

Bloedserum van het kalf werd onderzocht op de aanwezigheid van neutraliserende antilichamen tegenover de virustypen A, O en C. Een groep van drie caviae werd subcutaan ingespoten met 2 cc en een gelijke groep met 3 cc van het bloedserum van het aangetaste kalf, terwijl een controlegroep van twee caviae zonder deze seruminjectie – gelijktijdig met de zes eerstgenoemde – intradermaal in de plantae werd besmet met aan caviae geadapteerd mond- en klauwzeervirustype A. Hetzelfde werd gedaan ten aanzien van besmetting met de virustypen O en C. In het geheel waren bij dit onderzoek dus 24 caviae betrokken. Het virus werd geïnjecteerd in beide achtersvoeten, elk met drie steken intracutaan. Het resultaat was, dat in de loop van de volgende zeven dagen bij alle caviae gegeneraliseerd mond- en klauwzeer optrad, hetgeen erop wijst dat in het serum van het aangetaste kalf geen antilichamen aanwezig waren tegenover A, O en C mond- en klauwzeervirus.

GEVAL 3

Op 11 juni 1955 werd op het slachthuis te A. een ongeveer zes maanden oud roodbont M.R.IJ. stierkalf aangevoerd. Het was afkomstig van G. J. R. te A. en verdacht te lijden aan mond- en klauwzeer.

a. Slachtbevindingen

De temperatuur bij de levende keuring was 39,3 °C. De hoornschoentjes ontbraken aan de beide achterbenen. De kroonranden der voorklauwtjes vertoonden uitgebreide hoorndefecten. Op de tongpunt was een epitheeldefect aanwezig ter grootte van een rijksdaalder.

b. De status op het bedrijf van herkomst

Het kalf had op de uiterwaarden geweid met 13 kalveren van gelijke leeftijd. Evenmin als het aangetaste kalf waren deze gevaccineerd tegen mond- en klauwzeer. Geen van deze dieren vertoonde tong- of klauwaandoeningen en na klinisch onderzoek werden alle gezond bevonden. In stal en weide waren geen spuitmiddelen of caustische stoffen gebruikt.

c. Anamnese

Het stierkalf was 25 november 1954 geboren. Toen het in mei 1955 in de weide kwam, groeide het slecht. De eigenaar bemerkte spoedig dat de kroonranden van bijna alle klauwtjes wonden vertoonden. Omdat het kalf ook slecht at en wat speekselde, werd de tong geïnspecteerd en deze vertoonde een wond op de punt. Tot 11 juni 1955 heeft de eigenaar getracht door wassingen met soda-oplossingen en zalfbehandelingen de aandoeningen te genezen. Daar dit niet gelukte en de defecten zelfs verergerden, werd het kalf geslacht.

d. Pathologisch-anatomisch onderzoek

Hierbij werd hetzelfde geconstateerd als in de beide vorige gevallen.

e. Virologisch onderzoek

Een gram weefsel, genomen van de aangetaste delen van de tong en klauwen, werd na fijngezeven te zijn met kwartszand gesuspenderd in 9 cc isobuffer*. Deze suspensie werd 5 minuten gecentrifugeerd op 4000 toeren, waarna de bovenstaande vloeistof werd afgeschonken. Hieraan werd per cc toegevoegd 5000 I.E. penicilline, opgelost in fysiologische zoutoplossing, alsmede 5 mg streptomycine, eveneens opgelost in fysiologische zoutoplossing. Met 2 cc van deze vloeistof werd een kalf van 12 weken intradermolinguaal ingespoten. Tevens werd bij dit dier 8 cc hiervan intraveneus geïnjecteerd. Bij dit kalf zijn tong- of klauwaandoeningen niet opgetreden.

f. Serologisch onderzoek

Bloedsrum van het kalf werd onderzocht op de aanwezigheid van neutraliserende antilichamen tegenover de virustypen A, O en C. Dezelfde proefopstelling werd gebezigd als in geval 2. Ook nu weer zag men bij alle caviae een optreden van gegeneraliseerd mond- en klauwzeer. In het serum van dit kalf waren dus ook geen antilichamen tegenover A, O en C mond- en klauwzeervirus aanwezig.

GEVAL 4

Op 24 juni 1955 werd op het slachthuis te E. geslacht een roodbont M.R.IJ. stierkalf, verdacht van mond- en klauwzeer, ongeveer 7 maanden oud en toebehorend aan J. I. te H.

a. Slachtbevindingen

De temperatuur bij de levende keuring was 41,3 °C. Een lichte speekselvloed was waar te nemen. Op de punt van de tong bevond zich een epitheeldefect ter grootte van een gulden. Links terzijde van de tongbasis was ook een laesie in het tongepitheel aanwezig. Aan de kroonranden van alle klauwtjes kwamen hoorndefecten voor, terwijl aan enkele klauwtjes de hoornschoentjes ontbraken. Ook waren er hoorndefecten aan de hoefballen van enkele klauwtjes te zien. Een tussenklauwspleet vertoonde een epitheeldefect, dat de indruk maakte een blaar te zijn geweest. De Lgll. axillares en Lgll. popliteae waren groot en gezwollen. De nieren waren gezwollen en hadden petechiën. In de lever werden ontstekingshaardjes gevonden. Het hart was slap en groot.

b. De status op het bedrijf van herkomst

Aanwezig waren 6 melkkoeien, 11 pinken en vaarzen, een pinkstiertje van 10 maanden en twee kalveren van respectievelijk 3 en 4 maanden. De kalveren waren evenmin als het aangetaste dier tegen mond- en klauwzeer gevaccineerd. Verder waren aanwezig 3 zeugen, 6 lopers en 8 biggen. Geen van deze dieren vertoonde verschijnselen van mond- en klauwzeer of enige andere ziekte. Ook op dit bedrijf waren geen spuitmiddelen of caustische stoffen gebruikt.

* Deze isobuffer was als volgt samengesteld: 2,6 gram $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 14,2 gram Na_2HPO_4 ; Aqua dest. 1000 cc pH = 7,6

c. Anamnese

Het stierkalf T.'s P. was geboren op 20 december 1954 en werd bij de jaarlijkse mond- en klauwzeervaccinatie wegens te jeugdige leeftijd niet gevaccineerd. Op 9 juni 1955 sprong het kalf over een afrastering, toen het door een paard werd opgejaagd. Het kwam daarbij te vallen en kreupelde daarna. Bij inspectie bemerkte de eigenaar, dat van een klauwtje een hoornschoen ontbrak en dat aan de kroonranden van de klauwtjes der achterbenen wonden voorkwamen. Deze aandoeningen werden door de eigenaar met een soda-oplossing gereinigd en met zalf behandeld, doch genezing trad niet op. Later bemerkte hij, dat gelijksoortige verschijnselen ook aan de klauwtjes der voorbenen voorkwamen. Van de achterklauwtjes waren toen de hoornschoentjes reeds afgevallen. Speekselen zou door de eigenaar bij het kalf niet zijn waargenomen.

d. Pathologisch-anatomisch onderzoek

Ontschoning van de meeste klauwen was opgetreden. Op de tongpunt was een epitheeldefect ter grootte van een gulden en een even groot epitheeldefect links op de rand voor het tonglichaam aanwezig. Ook bevond zich een groot epitheeldefect op het harde verhemelte. Zowel de aandoeningen aan de klauwen als die aan de tong en het harde verhemelte vertoonden geen neiging tot genezing in de vorm van beginnende epithelisatie. De nieren waren wat gezwollen en vertoonden puntbloedingen. In de lever waren meerdere ontstekingshaarden aanwezig. De waargenomen processen maakten de indruk reeds geruime tijd te hebben bestaan.

e. Virologisch onderzoek

1. Voor onderzoek waren beschikbaar de tong, het hart en de ondervoeten. Voor de te verrichten complement-bindingsreacties werd als antigeen gebruikt tongmateriaal, gesuspenderd in fysiologische zoutoplossing tot een 10 % suspensie, waarvan na centrifugeren de bovenstaande vloeistof werd afgeschonken. Complementbindingsreacties werden verricht met mond- en klauwzeersera A, A₅, O en C en tevens met stomatitis vesicularis sera, type New Jersey en Indiana. Al deze complementbindingsreacties verliepen negatief.

2. Vier cc van deze 10 % suspensie, waaraan toegevoegd waren antibiotica, werd bij een Ierse os intradermolinguaal ingespoten op 28 juni. De temperatuur vóór deze injectie was bij het rund 38,8 °C. Het temperatuursverloop was als volgt:

	's morgens	's avonds
29 juni	38,8 °C	38,6 °C
30 juni	38,0 °C	38,5 °C
1 juli	38,3 °C	38,5 °C
2 juli	38,2 °C	38,4 °C
3 juli	38,0 °C	38,3 °C
4 juli	38,4 °C	

Het verloop van deze temperatuurcurve wijst zeker niet op een infectie met mond- en klauwzeervirus.

De zevende dag na de injectie werd het rund geslacht en onderzocht op mond- en klauwzeer. Bij sectie werden geen aandoeningen gevonden, die wezen op een besmetting met mond- en klauwzeervirus. Ook het onderzoek van het bloedserum op antilichamen van mond- en klauwzeervirus A, A₅, O en C was negatief.

Samenvattend viel dus te constateren dat bij de onderzochte kalveren aan neuspiegel, tong, mondslijmvlies, pensepitheel en klauwen verschijnselen voorkwamen, die de aanwezigheid van mond- en klauwzeer deden vermoeden. In de volgende opzichten verschilden ze echter van mond- en klauwzeersymptomen.

- a. Ondanks het zeer chronische karakter kwam geen epithelisatie van de epitheeldefecten voor. Ook de defecten aan de klauwen vertoonden geen regeneratieprocessen.
- b. Slechts bij enkele dieren waren defecten in de tussenklauwspleet te bespeuren.
- c. In geen der gevallen werd myocarditis geconstateerd.
- d. De andere runderen en ook de varkens op de bedrijven van herkomst bleven gezond, ook die welke niet gevaccineerd waren tegen mond- en klauwzeer.
- e. In het bloedserum der aangetaste dieren konden geen antilichamen tegen de mond- en klauwzeervirustypen A, A₅, O en C worden aangetoond.
- f. Intradermalinguale injectie, evenmin als een intraveneuse injectie van tong- en klauwmateriaal afkomstig van een aangetast kalf, vermocht bij een gezond vatbaar kalf mond- en klauwzeer op te wekken.
- g. Een Ierse os, intradermolinguaal ingespoten met materiaal van de tong van een aangetast kalf, kreeg geen mond- en klauwzeer.

Zowel prof. J. H. TEN THIJE, directeur van het Pathologisch Instituut van de Faculteit der Diergeneeskunde, als dr. H. S. FRENKEL, directeur van het Staatsveeartsenijkundig Onderzoekingsinstituut, kwamen dan ook tot de conclusie, dat de dieren niet aan mond- en klauwzeer hadden geleden.

Toen echter bij meer kalveren gelijksoortige aandoeningen werden geconstateerd, werd besloten het ziekteverloop van deze mond- en klauwzeerachtige aandoening te vervolgen, teneinde een indruk te verkrijgen omtrent het ziektebeeld en te trachten de oorzaak van dit lijden op te sporen.

Als mogelijke oorzaken van ieder nieuw onderkend geval kwamen in aanmerking:

- a. Mond- en klauwzeer (of een ander) virus.
- b. Bacteriën.
- c. Schimmels.
- d. Caustische stoffen.
- e. Trofische stoornissen.
- f. Een erfelijk bepaald gebrek.

B. ONDERZOEK VAN EEN AANTAL KALVEREN
MET ZIEKTEPROCESSEN AAN MONDSLIIJMVLIES
EN KLAUWEN

I. ONDERZOEKINGEN OMTRENT DE AARD VAN DE PROCESSEN

Tussen juni 1955 en oktober 1958 kwamen 42 gevallen van mond- en klauwaandoeningen bij Maas-Rijn-IJssel kalveren te mijner kennis, welke na uitwendig onderzoek bleken overeen te komen met die, welke hierboven werden beschreven. Bovendien waren deze aandoeningen in mei 1954 bij één en in 1946 bij twee kalveren waargenomen, waarbij uit de gegevens en omschrijvingen bleek, dat deze identiek moeten zijn geweest aan de hier beschreven aandoeningen. Teneinde nu een inzicht te verkrijgen in de aard en het verloop van deze processen, werd aan de volgende punten aandacht geschonken:

1. Ras, geslacht en geboortedatum der aangetaste dieren, vermeld in rubriek A van het hierachter volgend overzicht.
2. Het al of niet gevaccineerd zijn tegen mond- en klauwzeer, onder B.
3. De leeftijd waarop de eerste ziekteverschijnselen van het kalf werden opgemerkt en de aard van deze afwijkingen, onder C.
4. Het verloop van het ziekteproces, onder D.
5. De toegepaste therapie, onder E.
6. De datum waarop het kalf is geslacht of gesuccombeerd en de postmortale bevindingen, onder F.
7. *a.* De duur van het ziekteproces na het constateren der eerste verschijnselen tot het tijdstip van de dood van het dier, onder G *a.*
b. De ouderdom van het kalf bij de dood, onder G *b.*

Van de eerste twintig te mijner kennis gekomen gevallen zijn deze gegevens verantwoord in het hierna volgende overzicht.

	A	B	C	D
Nr. van het kalf	Ras, geslacht, geb. datum	Vaccin. tegen mond- en klauw-zeer	Op welke leeftijd van het kalf werden de eerste ziekteverschijnselen door de eigenaar waargenomen en van welke aard waren deze	Het verloop der aandoening zoals deze door de eigenaar of de schrijver werd waargenomen
1	M.R.IJ. vaarskalf, geb. 4-2-1955	Niet gevaccineerd	3 maanden na de geboorte bemerkte de eigenaar dat het kalf pijnlijk liep	1. De kroonranden der achterbenen waren het eerst aangetast 2. Daarna de kroonranden der voorbenen 3. Vervolgens vielen van de achterklauwen 3 hoornschoentjes af 4. Speekselen werd nooit waargenomen
2	M.R.IJ. vaarskalf, geb. 31-1-1955	Niet gevaccineerd	2 maanden na de geboorte bemerkte de eigenaar dat het kalf kreupel liep. De klauwtjes werden toen niet onderzocht	1. 2½ maand na de geboorte werden wonden aan alle klauwranden geconstateerd 2. Vervolgens lieten twee hoornschoentjes van de achterklauwen los 3. Daarna een hoornschoentje van een voorbeen 4. De hoornschoentjes van de bijklauwen zijn vervolgens los gaan zitten 5. Aan tongepitheel en mondslijmvlies werden pas na slachting afwijkingen geconstateerd
3	M.R.IJ. stierkalf, geb. eind nov. 1954	Niet gevaccineerd	4½ maand na de geboorte bemerkte de eigenaar dat het kalf stijf liep; bovendien groeide het slecht	1. Bij het onderzoek der klauwen bleken aan alle kroonranden wonden voor te komen 2. Deze aandoeningen namen in omvang toe waarna van de achterklauwen enkele hoornschoentjes loslieten 3. Later werd op de tongpunt een wond geconstateerd
4	M.R.IJ. vaarskalf, geb. 17-9-1954	Wel gevaccineerd	6½ maand na de geboorte werden door de eigenaar aan de kroonranden van de buitenklauwen der achterbenen wonden waargenomen	De volgorde waarin de hoefjes werden aange- tast was als volgt: 1. De buitenklauwen der achterbenen 2. Binnenklauwen der achterbenen 3. Klauwen der voorbenen 4. Bijklauwen der achterbenen 5. In dezelfde volgorde lieten ook de hoornschoentjes los 6. Daarna werden epitheeldefecten op de tong waargenomen Het kalf heeft steeds kunnen staan, bleef echter veel liggen en vermagerde sterk

E	F	G
Toegepaste therapie	Datum, waarop het kalf is geslacht of gestorven. Verschijnselen bij de keuring na het slachten of bij de sectie	a. Duur van het ziekteproces na het constateren der verschijnselen b. Ouderdom van het kalf bij de dood
e kroonranden werden met een adstringens geenseeld na uitwassing met sodaoplossing	Op 8-6-1955 werd het kalf geslacht 1. Epitheeldefect ter grootte van een gulden op de tongpunt 2. Op de bovenlip een epitheeldefect ter grootte van een cent 3. Alle kroonranden waren aangetast, van de achterklauwtjes waren 3 hoornschoentjes verdwenen 4. Enige slijmvliesdefecten in de pens 5. Geen myocarditis 6. De overige organen vertoonden geen afwijkingen	a. 1 maand b. 4 maanden
e klauwprocessen werden uitgewassen met een sodaoplossing en daarna behandeld met een indifferente zalf	Op 9-6-1955 werd het kalf geslacht 1. De temperatuur voor het slachten was 38,3 °C 2. Langs de gehele tandeloze mondrand bevond zich een langgerekt epitheeldefect van 1½ cm breedte 3. Op de tongpunt kwamen enkele epitheeldefecten voor, alsmede één links voor de tongbasis 4. Ook vertoonde het slijmvlies op het harde verhemelte een laesie 5. Aan de klauwtjes der achterbenen ontbraken twee hoornschoentjes en aan die der voorbenen één 6. De kroonranden van alle overige klauwen vertoonden defecten 7. In een tussenklauwspleet van een der hoefjes was een langgerekt defect aanwezig 8. De inwendige organen vertoonden geen afwijkingen	a. 2½ maand b. 4½ maand
er werd geen therapie toegepast	Op 11-6-1955 werd het kalf geslacht 1. Op de tongpunt kwam een groot epitheeldefect voor 2. Aan de kroonranden van alle klauwtjes werden langgerekte defecten aangetroffen, zodat de eronder gelegen ontstoken lederhuid bloot lag	a. 2 maanden b. 6½ maand
ehandeling met zalf	Op 11-9-1955 is het kalf gestorven. Sectie werd niet verricht	a. 6 maanden b. 12½ maand

	A	B	C	D
5	M.R.IJ. stierkalf, geb. 20-12-1954	Niet gevacci- neerd	5½ maand na de geboorte werden de eerste symptomen waargenomen. Het kalf kreu- pelde nadat het over een af- rastering was gesprongen. Bij inspectie bleek een hoorn- schoentje van een der achter- benen los te zitten	1. Een hoornschoentje van een der ach- benen liet los aan de kroonrand en de onder gelegen lederhuid werd daar zic- baar 2. Daarop vielen van de achterbenen enke- le hoornschoentjes af 3. Vervolgens werden dezelfde processen a- an de kroonranden van de voorbenen ge- constateerd 4. Speekselen werd door de eigenaar niet o- ntmerkt. Naar aandoeningen van de to- ten werd dan ook niet gezocht
6	M.R.IJ. vaarskalf, geb. 10-4-1955	Niet gevacci- neerd	3 maanden na de geboorte bemerkte de eigenaar dat het kalf stijf en pijnlijk liep en wonden aan de kroonranden der achterbenen had	1. In een tijdsverloop van 3 weken vielen a- an hoornschoentjes van de klauwen af, een bij de voorbenen, daarna bij de ach- terbenen 2. Vervolgens werden op de tong epitheel- defecten waargenomen 3. Ook werden epitheeldefecten geconsta- teerd op de neusspiegel en de tandelo- mondzoom
7	M.R.IJ. vaarskalf, geb. 21-11-1954	Wel ge- vacci- neerd	8 maanden na de geboorte constateerde de eigenaar won- den aan de kroonranden van de buitenklauwen der achter- benen	1. Binnen 2 maanden waren de hoornschoe- ntjes van de klauwen der achterbenen af- gevallen 2. Aan de kroonranden van de voorbenen ontstonden grote hoorndefecten
8	M.R.IJ. vaarskalf, geb. 14-8-1955	Wel ge- vacci- neerd	2 maanden na de geboorte ging de algemene gezond- heidstoestand van het kalf achteruit. Het groeide slecht en het haarkleed werd dor; 4 maanden na de geboorte werd de kroonrand van het rechter achterbeen dik en ont- stond daar een wond	1. 2 maanden na de geboorte begon het k- alf slecht te groeien en vermagerde het 2. 4 maanden na de geboorte ontstond kroonrandlaesies aan het rechter ach- terbeen 3. Ontschoening der klauwen van het rech- ter achterbeen 4. 3 weken later werden ook de kroonrand- en der overige klauwen aangetast 5. Vier weken na de ontschoening van h- et rechter achterbeen werden epitheeldef- ecten op de tong waargenomen 6. Vervolgens trad ontschoening op van h- et linker achterbeen 7. Daarna ontstonden defecten aan de kro- onranden der voorbenen, welke tot parti- ële ontschoening leidden

E	F	G
fitwassen der aangetas- te kroonranden met so- oplossing	Op 24-7-1955 is het kalf geslacht 1. Temperatuur voor het slachten was 41,3 °C 2. Processen aan kroonranden en ballen van alle klauwen 3. Een epitheeldefect in de tussenklauwspleet van een der achterbenen 4. Een epitheeldefect ter grootte van een gulden op de tongpunt, eveneens één links voor de tongbasis 5. De hartspeer vertoonde geen myocarditis 6. De nieren waren gezwollen en vol met petechiën 7. In de lever veel ontstekingshaardjes 8. De lymfklieren der extremiteiten waren sterk vergroot 9. In het slijmvlies van oesophagus en pens werden geen ziekteprocessen aangetroffen	a. 1½ maand b. 7 maanden
en therapie werd niet gepast	Op 2-8-1955 werd het kalf geslacht 1. De temperatuur voor het slachten was 39,1 °C 2. Alle hoefjes waren ontschoend 3. Epitheeldefecten op tong, neusspiegel en tandeloze mondrand 4. Geen myocarditis en geen defecten in het epitheel van oesophagus en pens 5. De lymfklieren der extremiteiten waren gezwollen 6. Aan de overige organen werden geen afwijkingen waargenomen	a. 3½ week b. 3¼ maand
en therapie werd niet gepast	In september 1955 is het kalf verkocht. De bevindingen bij het slachten zijn mij niet bekend geworden	a. 2 maanden b. 10 maanden
jecties met penicilline, reptomycine, globeni- ol en glucose-oplossing okaal: Reinigen der lauwen met sodaoplos- ng en desoegen 5%. aarna behandeling met acillolzalf en ichthyol- alf, beide 10 %	Op 2-2-1956 stierf het kalf 1. De sectie toonde een cachectisch dier met decubitispleken op heupen en schouders 2. De lymfklieren der extremiteiten waren sterk gezwollen 3. De conjunctivae waren ontstoken 4. Een gastritis en enteritis werden waargenomen 5. Aan de overige organen werden geen afwijkingen geconstateerd 6. De processen aan klauwen en tong werden vermeld in kolom D	a. 3 maanden b. 5½ maand

	A	B	C	D
9	M.R.IJ. vaarskalf, geb. 26-9-1955	Niet ge- vacci- neerd	3½ maand na de geboorte werd door de eigenaar geconstateerd, dat de hoornschoentjes van het linker achterbeen aan de kroonranden loslieten	1. De hoornschoentjes van het linker achterbeen vielen af 2. Hoornlaesies aan de kroonranden van het linker voorbeen 3. Hoornlaesies aan de kroonranden van het rechter achterbeen 4. Een laesie in het epitheel van de neuspiegel 5. Een epitheeldefect op de tong voor het tonglichaam
10	M.R.IJ. stierkalf, geb. 24-1-1956	Niet ge- vacci- neerd	1½ maand na de geboorte werd het kalf met vitamine D behandeld wegens afwijkende beenstand	1. 2 maanden na de geboorte belastte het kalf het linker achterbeen niet en kreupelde daardoor 2. 3 maanden na de geboorte werden aan de kroonrand van het linker achterbeen wonden opgemerkt. Een der hoornschoentjes viel spoedig daarna af 3. 4½ maand na de geboorte waren van alle klauwtjes de kroonranden aangetast, van de achterbenen hadden drie hoornschoentjes losgelaten 4. Vervolgens begon het kalf moeilijk te eten. Naar tongaandoeningen werd echter niet gezocht
11	M.R.IJ. vaarskalf, geb. 19-1-1956	Gevac- cineerd op 10-2-'56	5 maanden na de geboorte van het kalf werd door de eigenaar opgemerkt dat de kroonranden van het rechter achterbeen wonden vertoonden	1. 7 maanden na de geboorte viel van het rechter achterbeen de hoornschoen van de buitenklauw af. Ook was een beginnend hoornverval aan de binnenklauw van het linker achterbeen zichtbaar 2. Een beginnend hoornverval aan de buitenklauw van het linker voorbeen 3. De tong vertoonde geen afwijkingen 4. 8 maanden na de geboorte waren alle klauwen aangetast, ook het binnenbijklauwtje van het rechter achterbeen 5. De tong vertoonde een epitheeldefect voor de wrong, 5 bij 3 cm 6. 9 maanden na de geboorte waren van de achterbenen alle vier de hoornschoentjes verdwenen. Ook de hoornige delen der bijklauwen van de achterbenen waren afgevallen 7. Van de voorbenen waren vooral de buitenklauwen ernstig aangetast. De hoornkroon en de hoornzool waren geheel verdwenen

E	F	G
en therapie werd niet gepast	Op 15-2-1956 werd het kalf geslacht. De bevindingen bij het slachten zijn mij niet bekend geworden	a. $1\frac{1}{4}$ maand b. $4\frac{3}{4}$ maand
et kalf werd enige alen met vitamine AD gespoten	In juli 1956 werd het kalf geslacht. Het was toen sterk ver- magerd, mede doordat het zeer moeilijk kon eten. De bevindingen na het slachten zijn mij niet bekend geworden	a. 4 maanden b. 6 maanden
e aangetaste klauwen erden lokaal met zalf behandeld	Op 18-10-1956 werd het kalf geslacht 1. De temperatuur vóór het slachten was 39 °C 2. Het kalf verkeerde in een matige voedingstoestand 3. Aangetroffen werden de hiervoor beschreven aandoenin- gen aan klauwen en tong 4. Petechiën op de nieren 5. Het hart was groot en had een dunne slappe wand. Geen myocarditis 6. De lymfklieren der extremiteiten waren sterk vergroot 7. De overige organen vertoonden geen afwijkingen	a. 4 maanden b. 9 maanden

	A	B	C	D
12	M.R.IJ. vaarskalf, geb. 24-2-1956	Niet gevacci- neerd	3½ maand na de geboorte van het kalf bemerkte de eigenaar dat aan de kroonranden der achterbenen wonden voorkwamen. De kroonranden der voorbenen vertoonden geen afwijkingen	1. 3½ maand na de geboorte waren alle kroonranden der achterbenen aangetast 2. 3 weken later werden beginnende processen aan de kroonranden van het linker voorbeen opgemerkt. De tong vertoonde geen afwijkingen 3. 6 maanden na de geboorte: Het linker achterbeen miste de hoornschoen van de binnenklauw, het rechter achterbeen di van de buitenklauw. De andere hoornschoentjes der achterbenen zaten los aan de kroonranden 4. Het linker voorbeen had een hoorndefect aan de buitenklauw 5. Het rechter voorbeen was niet aangetast 6. Het kalf speekselde en had een epitheeldefect, ter grootte van een rijksdaalder op de tongpunt
13	M.R.IJ. vaarskalf, geb. 7-6-1956	Niet gevacci- neerd	7 weken na de geboorte ging het kalf met de achterbenen „overkoot” staan. De hoornzoom van de klauwen der achterbenen veranderde in een brede witte rand van zacht hoorn, die pijnlijk was bij druk	1. 9½ week na de geboorte ontstond een overkote stand van de achterbenen; de kroonranden waren pijnlijk bij druk 2. 13 weken na de geboorte was bij de achterbenen het hoorn van de kroonranden verdwenen en lag de lederhuid bloot. Het rechter voorbeen had een witte pijnlijke zone aan de kroonrand. De tong vertoonde geen afwijkingen 3. 14 weken na de geboorte: Een hoorndefect aan de kroonrand van de buitenklauw van het rechter voorbeen. De hoornschoentjes van de bijklauwen der achterbenen lieten los. De tong vertoonde geen afwijkingen 4. 15½ week na de geboorte: Een epitheeldefect ter grootte van een rijksdaalder links aan de tongbasis. De hoornschoentjes van de achterklauwen lieten los 5. 16 weken na de geboorte was het kalf sterk vermagerd. Van de achterklauwen waren alle hoornschoentjes afgevallen. In de tussenklauwspleet van het linker achterbeen bevond zich een woekering ter grootte van een kastanje. Van de bijklauwtjes der achterbenen waren de hoornige delen verdwenen en lag de lederhuid bloot. Het proces aan het rechter voorbeen had zich in de tussenklauwspleet en aan de kroonranden uitgebreid. Het linker voorbeen vertoonde een zeer jong proces aan de kroonrand van de binnenklauw

E	F	G
De eigenaar behandelde de aangetaste klauwen met teer	Op 29-8-1956 werd het kalf geslacht 1. De temperatuur voor het slachten was 39 °C 2. Aangetroffen werden de hiervoor beschreven aandoeningen aan tong en klauwen 3. Het hart was groot en had een dunne slappe wand 4. De lymfklieren der extremiteiten waren sterk vergroot 5. Aan de overige organen werden geen afwijkingen waargenomen 6. Het kalf werd voor consumptie goedgekeurd	a. 2½ maand b. 6 maanden
De aangetaste klauwen werden regelmatig met een sodaoplossing uitgewassen	Op 28-9-1956 werd het kalf geslacht 1. Het dier was sterk vermagerd en maakte een suffe indruk 2. De temperatuur bij de levende keuring was 39,2 °C 3. Aangetroffen werden de hiervoor beschreven aandoeningen aan de klauwen en de tong 4. De nieren vertoonden veel puntbloedingen 5. Het hart was groot en slap; geen myocarditis 6. Milt, lever en longen geen afwijkingen 7. Geen afwijkingen aan slokdarm, pens, netmaag, boekmaag, lebmaag en darmen 8. De rechter lgl. axillaris en de beide lgl. popliteae waren sterk vergroot 9. De hofbeentjes van de binnenklauwen der achterbenen staken door de zoolllederhuid	a. 2 maanden b. 3¼ maand

	A	B	C	D
14	M.R.IJ. vaarskalf, geb. 26-4-1956	Niet gevacci- neerd	10 weken na de geboorte is een wond aan de kroonrand van de binnenklauw van het rechter achterbeen geconstateerd. Het kalf kreupelde niet, dronk goed en speeksel werd niet waargenomen	1. 10 weken na de geboorte werd een wond waargenomen aan de kroonrand van de binnenklauw van het rechter achterbeen 2. 19 weken na de geboorte was ook de kroonrand van de binnenklauw van het linker achterbeen aangetast. Het tongepitheel had een defect op de tongpunt 3. 21 weken na de geboorte waren de kroonranden van de buitenklauwen der achterbenen gevoelig bij druk 4. 23 weken na de geboorte waren de hoornschoentjes van de binnenklauwen der achterbenen afgevallen. Het hoornige gedeelte der bijklauwen van het linker achterbeen was losgelaten. De klauwtjes der voorbenen waren niet aangetast 5. 26 weken na de geboorte: Een beginnend proces aan de ballen van de buitenklauwen der achterbenen. De kroonrand van het rechter voorbeen was pijnlijk bij druk 6. 35 weken na de geboorte: Een groot epitheeldefect in de tussenklaauwspleet en aan de buitenklauw van het rechter voorbeen. Alle overige processen aan de klauwen hadden zich uitgebreid. Het epitheeldefect van de tong was groter geworden
15	M.R.IJ. vaarskalf, geb. 20-4-1956	Niet gevacci- neerd	Reeds bij de geboorte had het kalf een overkote stand der achterbenen; 8 weken na de geboorte constateerde de eigenaar dat de kroonrand van de buitenklauw van het linker achterbeen een wond vertoonde	1. 8 weken na de geboorte was de kroonrand van de buitenbijklauw van het linker achterbeen aangetast 2. Daarna kreeg de kroonrand van de binnenklauw van het rechter achterbeen een hoorndefect 3. Vervolgens de kroonrand van de binnenklauw van het linker achterbeen 4. Ten slotte vielen de hoornschoentjes eerst van het linker achterbeen en daarna van de binnenklauw van het rechter achterbeen af 5. Enkele dagen voor het kalf geslacht werd werd een epitheeldefect op de tong waargenomen

E	F	G
De aangetaste klauw- anden werden eerst met odaoplossing uitgewas- en en daarna met zalf ehandeld	Op 17-12-1956 werd het kalf geslacht 1. De temperatuur bij de levende keuring bedroeg 38,8 °C 2. Het kalf was mede dank zij een goede verzorging in goe- de voedingstoestand 3. Het tongepitheel was tot halverwege de tongbasis ver- dwenen. Ook was er een klein defect links op het tong- lichaam 4. Alleen de klauwen van het linker voorbeen waren nog niet aangetast 5. Nieren, milt, lever en longen vertoonden geen afwijkingen 6. Geen afwijkingen aan slokdarm, pens, netmaag, boek- maag, lebmaag en darmen 7. De hartspeer was groot en dik, doch vertoonde geen myocarditis 8. De beide gll..popliteae waren sterk vergroot	a. 5 $\frac{1}{4}$ maand b. 7 $\frac{3}{4}$ maand
En therapie werd niet oegepast	Op 30-10-1956 werd het kalf geslacht 1. Van het linker achterbeen waren beide hoornschoentjes afgevallen 2. Het rechter achterbeen miste de hoornschoen van de binnenklauw 3. Het hoorn van de buitenklauw van het rechter voorbeen was murw aan de kroonrand 4. Van de tongpunt was het epitheel geheel verdwenen; ook waren twee grote epitheeldefecten links en rechts op het tonglichaam zichtbaar 5. Het hart vertoonde geen myocarditis 6. Aan de overige organen werden geen afwijkingen waar- genomen	a. 4 $\frac{1}{3}$ maand b. 6 $\frac{1}{3}$ maand

	A	B	C	D
16	M.R.IJ. vaarskalf, geb. 8-4-1956	Niet gevacci- neerd	2½ maand na de geboorte van het kalf bemerkte de eigenaar een wond aan de kroonrand van het rechter achterbeen	1. Het defect werd het eerst geconstateerd aan de kroonrand van het rechter achterbeen 2. Daarna werd de kroonrand van de binnenklaus van het linker achterbeen aangetast 3. Vervolgens werd de buitenklaus van het linker achterbeen aangetast 4. Ten slotte ging het kalf speekselen. Op de tong werd toen door de eigenaar een wond waargenomen
17	M.R.IJ. stierkalf, geb. 15-9-1956	Niet gevacci- neerd	3 maanden na de geboorte ging het kalf kreupel lopen. De eigenaar bemerkte toen dat van het linker achterbeen de hoornschoen van de bui- tenklaus los om de punt van de hoeflederhuid zat	1. Binnen een tijdsverloop van drie weken na het constateren van de eerste verschijnselen zijn van het linker achterbeen, daarna van het rechter achterbeen en vervolgens van de voorbenen alle hoornschoentjes afgevallen 2. Daarop zijn van alle bijklauwen, behalve van het linker voorbeen, de hoornige gedeelten los gaan zitten en afgevallen 3. Ten slotte werd speekselen waargenomen en werd het voedsel moeilijk opgenomen. Bij mondinspectie bleek van 2/3 deel van de tongpunt het epitheel verdwenen te zijn. Bovendien bevond zich links voor het tonglichaam een klein epitheeldefect (zie fig. 7, pag. 34). Ook op de tadeloze mond- rand en de neusspiegel waren epitheellaesies aanwezig 4. Bij aanvoer op het slachthuis kon het kalf niet meer staan en maakte een suffe indruk

E	F	G
n therapie werd niet gepast	Op 12-11-1956 werd het kalf geslacht 1. De temperatuur voor het slachten was 39 °C 2. De tong had een epitheeldefect op de punt en één links voor het tonglichaam 3. Een epitheeldefect rechts op de tandeloze mondrand 4. Het rechter achterbeen miste beide hoornschoentjes en tevens het hoornige deel van de binnenbijklaauw 5. Het hoornschoentje van de binnenbijklaauw van het linker achterbeen had losgelaten en zat als een kapje om de punt der hoeflederhuid. Ook de binnenbijklaauw was aangetast 6. Het rechter voorbeen vertoonde een beginnend proces aan de hoefbal van de buitenbijklaauw 7. Aan het linker voorbeen werd een beginnend proces aan de kroonrand van de binnenbijklaauw en een gering proces aan de kroonrand van de buitenbijklaauw geconstateerd 8. De gll. popliteae waren sterk vergroot 9. Geen der inwendige organen vertoonde afwijkingen N.B. Van de tong en klauwen van dit kalf zijn afbeeldingen in kleuren weergegeven (zie de figuren 1-6, blz. 2 e.v.)	a. 4$\frac{3}{4}$ maand b. 7 maanden
n therapie werd niet gepast	Op 13-1-1957 werd het kalf geslacht 1. De temperatuur vóór het slachten was 39,4 °C 2. Alle hoefjes misten de hoornschoentjes, ook de bijklaauwtjes 3. De tongpunt miste voor 2/3 deel het epitheel aan de dorsale zijde. Tevens was een epitheeldefect links voor het tonglichaam aanwezig (zie fig. 7, blz. 34) 4. Op de neusspiegel was een epitheeldefect ter grootte van een gulden 5. Rechts op de tandeloze mondzoom een klein epitheeldefect 6. Het linker achterbeen had een ernstige fibrineuse, het rechter achterbeen een sereuse gonitis 7. Het hart was groot en slap 8. In de longen veel etterhaardjes. Hieruit werd gekweekt Cor. bact. pyogenes 9. Op de nieren veel petechiën 10. De gll. popliteae en gll. axillares waren sterk vergroot 11. Op een penspijler werden een vijftal slijmvliesdefecten aangetroffen 12. De dunne darm had een catarrale ontsteking	a. 3$\frac{1}{2}$ week b. 3$\frac{3}{4}$ maand

	A	B	C	D
18	M.R.IJ. vaarskalf, geb. 30-9-1956	Gevacci- neerd op 15-2-'57	4 weken na de geboorte ging het kalf met het linker voor- been in een overkote stand staan; twee weken later stond het met de beide achterbenen overkoot	1. 4 maanden na de geboorte werden de kroonranden der achterbenen dik en enige dagen later werden wonden aan de kroonranden waargenomen 2. 4½ maand na de geboorte ontstonden de zelfde aandoeningen aan de kroonranden der voorbenen 3. 5 maanden na de geboorte ging het kalf speekselen. Op de tong werd een wond opgemerkt. Het dier at traag 4. 5½ maand na de geboorte vielen de hoorn schoentjes van de volgende hoefjes af: van het linker achterbeen de buitenklauw, van het rechter achterbeen de binnenklauw, van het linker voorbeen de buitenklauw en van het rechter voorbeen de buitenklauw 5. De bijklauwen waren niet aangetast
19	M.R.IJ. vaarskalf, geb. 13-12-1956	Wel gevacci- neerd	1½ maand na de geboorte van het kalf werden door de eigenaar wonden aan de kroonranden van de binnenklauwen der achterbenen waargenomen	1. 1½ maand na de geboorte werden aan de kroonranden van de binnenklauwen der achterbenen wonden geconstateerd. Daarna werden de buitenklauwen aangetast 2. 3½ maand na de geboorte lieten de hoorn schoentjes van de binnenklauwen los. De kroonranden van de buitenklauwen der achterbenen waren nu ernstiger aangetast 3. 3½ maand na de geboorte werd een defect waargenomen op de overgang van hoorn naar huid aan de hoefbal van de binnenklauw van het rechter voorbeen. Het linker voorbeen vertoonde geen afwijkingen. De tong was pijnlijk, doch epitheellesies waren niet te bespeuren. De buitenbijklauw van het rechter achterbeen vertoonde een defect op de overgang van hoorn naar huid, waardoor de eronder gelegen ledere huid zichtbaar was
20	M.R.IJ. vaarskalf, geb. 6-12-1955	Gevacci- neerd in 1956 en 1957	Het kalf heeft vanaf mei 1956 steeds diarree gehad. 15 maanden na de geboorte werd door de eigenaar kreupelheid opgemerkt. De diarree nam in hevigheid toe	Bij deze pink is alleen kreupelheid opgemerkt. Het dier verbleef steeds buiten in een modderige weide. Naar aandoeningen aan de klauwen werd niet gezocht. Wegens het in hevigheid toenemen van de diarree is het dier geslacht

E	F	G
edurende drie weken erden dagelijks de aan- taste kroonranden met daoplossing gereinigd	Op 18-3-1957 werd het kalf geslacht 1. De temperatuur bij de levende keuring was 38,5 °C 2. De conjunctivae waren normaal 3. Klauwen, zie kolom D 4. De neusspiegel vertoonde geen afwijkingen 5. Op de tandeloze mondrand was een 5 cm lang epitheeldefect in de linker mondhoek 6. Op de tong kwam over de gehele tongpunt en tongbasis een necrotisch beslag van vervallen epitheel voor 7. Het hart was normaal 8. De gll. popliteae waren vergroot 9. De nieren waren bezaaid met puntbloedingen 10. Milt, longen, pens, netmaag, boekmaag, lebmaag en darmen vertoonden geen afwijkingen	a. 4 maanden b. 5½ maand
en therapie werd niet egepast	Op 28-3-1957 werd het kalf geslacht 1. De temperatuur bij de levende keuring was 39 °C 2. Ontsteking van de conjunctiva van het rechteroog 3. Het kalf speekselde bij aanvoer 4. De tong vertoonde links voor het tonglichaam een epitheeldefect ter grootte van een rijksdaalder 5. Klauwen, zie kolom D 6. Het hart was groot en slap 7. De gll. popliteae waren evenals de rechter gl. axillaris vergroot 8. De nieren vertoonden veel puntbloedingen. Na aeroob en anaeroob kweken bleken ze kiemvrij te zijn 9. Bij de uitgang van de lebmaag kwamen rode littekens voor 10. Geen der overige organen vertoonde afwijkingen	a. 1½ maand b. 3½ maand
en therapie werd niet egepast	Op 25-3-1957 werd het dier geslacht 1. De temperatuur vóór het slachten was 39,3 °C 2. Het linker achterbeen vertoonde in de tussenklauwspleet een hoorndefect. De hoornschoen van de buitenbijklaauw was verdwenen. Het hoorn van de binnenbijklaauw was murw. Van het rechter achterbeen had de hoornschoen van de buitenklauw losgelaten en zat als een kapje om de punt van de klauwlederhuid. Hoornverval in de tussenklauwspleet. Een hoorndefect aan de kroonrand van de binnenklauw. Het linker voorbeen: de hoornschoen van de buitenklauw was verdwenen. Het rechter voorbeen: op de kroonranden kwamen kleine hoorndefecten voor. De hoornschoen van de buitenbijklaauw had losgelaten 3. Tong: op het tonglichaam bevonden zich twee epitheeldefecten ter grootte van een rijksdaalder 4. Horens: de flink ontwikkelde horens vertoonden geen afwijkingen 5. Lebmaag: rood omrande defecten in de mucosa 6. De overige organen: alle normaal	a. 2½ maand b. 17½ maand

In totaal zijn door mij tussen juni 1955 en oktober 1958 42 soortgelijke gevallen van mond- en klauwaandoeningen bij kalveren aangetroffen. Van 36 werden gegevens verzameld, die voor de eerste 20 gevallen in de hiervoor weergegeven rubrieken in het kort zijn beschreven. De gegevens over al deze gevallen leveren ons nu het volgende beeld van de aandoening op:

a. De aangetaste kalveren behoorden alle tot het roodbonte Maas-Rijn-IJssel rundveeslag; 35 ervan waren vaarskalveren en 7 waren stierkalveren. Deze verhouding laat zich verklaren uit het feit, dat de meeste stierkalveren reeds op zeer jeugdige leeftijd geslacht worden. De hier bedoelde 7 stierkalveren waren voor de fokkerij of mestrij bestemd.

Bij inspectie van op de veemarkt te 's-Hertogenbosch aangevoerde, omstreeks drie maanden oude Maas-Rijn-IJssel mestkalveren, trof ik drie stierkalveren met uitgebreide hoorndefecten aan de kroonranden der achterklauwtjes aan, welke grote overeenkomst vertoonden met de hiervoor beschreven klauwaandoeningen. Aandoeningen aan de voorklauwtjes en aan de tong waren echter niet te bespeuren. Mogelijk waren deze kalveren nog te kort geleden aangetast, waardoor de processen nog in een beginstadium verkeerden. Een volledig onderzoek van deze dieren was niet mogelijk, omdat de bedrijven van herkomst niet waren op te sporen.

b. Zevenentwintig kalveren waren niet gevaccineerd tegen mond- en klauwzeer, omdat ze in de periode waarin de rundveestapel gevaccineerd werd nog geen twee maanden oud waren. De overige dieren waren wel gevaccineerd. Het merendeel had te samen geweid met – of was opgesteld geweest bij – andere niet tegen mond- en klauwzeer gevaccineerde kalveren of varkens. Toch bleef deze aandoening steeds tot één dier beperkt.

c. De leeftijd, waarop bij de kalveren door de eigenaar de eerste processen aan de klauwen werden waargenomen, varieerde van één tot vijftien maanden. Gemiddeld waren de dieren vier maanden oud, toen de eigenaars afwijkingen bemerkten. In alle gevallen manifesteerde de aandoening zich het eerst aan de klauwen der achterbenen. Aan de kroonranden ontstonden hoorndefecten, zodat de daaronder gelegen lederhuid zichtbaar werd. In het merendeel der gevallen waren reeds uitgebreide kroonranddefecten aanwezig vóór de aandoening door de eigenaar werd opgemerkt. Aanvankelijk geven deze processen namelijk weinig aanleiding tot kreupelheid en bovendien werden de hoorndefecten aan de kroonranden door aanklevend vuil aan het oog onttrokken. De leeftijd, waarop de processen aan de klauwen zichtbaar worden, zal dan ook gemiddeld beneden de vier maanden liggen.

d. De duur van het ziekteproces, vanaf het onderkennen der eerste verschijnselen aan de klauwen der achterbenen totdat het kalf stierf of in nood werd geslacht, varieerde van één tot zeven maanden en bedroeg gemiddeld drie maanden.

De het eerst optredende, met het blote oog waarneembare anatomische veranderingen aan de kroonranden der achterklauwen werden nooit onderkend. Toch konden deze processen worden bestudeerd aan de nog niet aangetaste klauwen van kalveren, waarvan reeds één of meer klauwen hoornlaesies vertoonden. De aandoening uit zich het eerst in een drukgevoeligheid aan de kroonrand. Het kalf gaat dan soms met het been overkoot staan. Vervolgens wordt het hoorn aan de klauwzoom, aan de hoefballen of in de tussenklauwspleet zacht en murw. De kleur van het hoorn wordt op die

plaatsen lichter en de strook zoomhoorn wordt breder. Indien deze processen ontstaan op de grens van de kroonranden en de tussenklauwspleet is het, alsof er een blaar ontstaat (fig. 4). Een echte blaar met vochtinhoud is echter nooit gevonden, wel ligt het hoorn los op de lederhuid. Het hoorn wordt steeds dunner en de rode, bloedrijke lederhuid gaat op die plaatsen, waar het hoorn het dunst is, doorschemeren (fig. 2 en 5). Hier verdwijnt het hoorn en ontstaat een defect dat zich langs de kroonrand, de tussenklauwspleet of langs de hoefbalzoom uitbreidt, al naar gelang van de plaats, waar het primaire defect zich bevindt. Het hoorn van de zoom- en kroonrand verdwijnt ten slotte geheel, waardoor de verbinding van de hoornschoen met de opperhuid van het been wordt verbroken. Enkele zoomlederhuidpapillen, die hierdoor bloot komen te liggen, gaan soms woekeren en zijn als 3 à 4 mm lange witte papillen zichtbaar. Het resterende deel van de hoornschoen heeft dan alleen nog verbinding met de wandlederhuid (fig. 2) en het voorste gedeelte van de zoollederhuid (fig. 3). Vanaf de losse hoornrand heeft nu een voortschrijdend proces plaats, waarbij de hoornwandplaatjes van de wandlederhuidplaatjes loslaten; ten slotte laat ook het hoorn van de zool van de zoollederhuid los. De gehele hoornschoen is nu losgekomen van de lederhuid en valt spoedig af (fig. 5 en 6). De oppervlakte van de zoom-, kroon- en wandlederhuid droogt meestal in en vormt een beschuttend vlies. Hoorn wordt hierop niet meer gevormd. De zoollederhuid wordt door het opstaan en lopen van het kalf regelmatig verwond en is al spoedig één bloederige vlakte. Deze zoolvlakte kan ten slotte geheel afslijten, zodat het hoefbeen in de wondvlakte zichtbaar wordt.

Meestal worden niet alle vier de klauwen der achterbenen tegelijk aangetast, maar treden deze processen eerst aan de binnenklauwen op, ofwel aan een binnen- en een buitenklauw. De kalveren, waarbij deze processen het eerst aan de binnenklauwen der achterbenen optreden, ontlasten die klauwen door de achterbenen kruiselings te plaatsen, waardoor de lichaamslast op de buitenklauwen wordt gebracht. Zijn de buitenklauwen het eerst aangetast, dan ontlasten de kalveren deze klauwen door de benen wijd van elkaar te plaatsen, waardoor de lichaamslast op de binnenklauwen komt te rusten. Indien alle vier de klauwen der achterbenen zijn aangetast, ontlasten de dieren deze klauwen wel door op het achterstel te gaan zitten met gestrekte voorbenen, terwijl ze tegen een muur of boom steunen. Hierbij worden de klauwen der achterbenen iets van de grond gelicht.

Nadat de processen aan de klauwen der achterbenen zijn ontstaan, verloopt er soms een geruime tijd – vier maanden en langer – voordat de klauwen der voorbenen worden aangetast (geval nr. 14 en 15). Deze klauwen zijn aanvankelijk normaal en anatomisch zijn hieraan geen afwijkingen te onderkennen. Niet altijd ligt er echter zo'n langdurig tijdsverloop tussen het optreden der aandoeningen aan de klauwen van voor- en achterbenen. Een enkele maal verlopen de processen zeer snel en vallen binnen vier weken tijds de hoornschoenen van alle benen af (geval nr. 6 en 17).

Bij de klauwen der achterbenen ontstaan de eerste kroonrandlaesies veelal in het toongedeelte, bij die der voorbenen komen ze daarentegen vaak het eerst voor bij de verzenen, op de overgang van hoorn naar huid. De processen van de klauwen ontwikkelen zich ook aan de bijklauwen, waarbij op de grens van de huid en de hoornige bijklauwdelen defecten ontstaan. Deze breiden zich uit en ten slotte vallen de hoornige



FIG. 7.
Uitgebreid epitheelverval op
de dorsale tongvlakte

FIG. 7.
*Extensive epithelial defect on
the dorsal surface of the tongue*

delen van de bijklauw af. Bij sommige kalveren worden deze processen aan de bijklauwen niet geconstateerd, bij andere ontstaan ze slechts aan enkele bijklauwen. Bij kalf nr. 17 ontschoeden van drie benen in zeer korte tijd alle bijklauwen.

Wanneer alle klauwen der vier benen zijn aangetast, kan het kalf – hoewel zeer moeilijk – nog wel opstaan en lopen; het blijft dan echter veel liggen. Dit is meestal de tijd waarop de eigenaar bemerkt, dat het dier speekselt en bij het inspecteren der mondholte wonden op de dorsale tongvlakte constateert. Deze laesies bestaan uit defecten van het tongepitheel en zijn meestal scherp begrensd. Ze worden het meest aangetroffen op de tongpunt en op de overgang van tongpunt naar tonglichaam (fig. 8). Zeer opmerkelijk is vaak de grote gelijkenis der tongaandoeningen bij verschillende dieren ten aanzien van vorm en plaats. Figuur 7 toont processen die bij meerdere kalveren werden waargenomen. Deze dieren hebben een epitheeldefect dat tweederde gedeelte van de tongpunt beslaat en bovendien hebben ze links vóór het tonglichaam een ongeveer gelijkvormig epitheeldefect. Een enkele maal werd ook een niet overal even diep gaande necrose van het epitheel der gehele dorsale vlakte van de tongpunt en eenmaal van de gehele dorsale vlakte van tongpunt, tonglichaam en tongbasis waargenomen.

Gelijktijdig of enige tijd na het onderkennen der tongaandoeningen werden bij een aantal kalveren ook defecten aan mondrand, harde verhemelte, overgang tandvlees naar onderlip en neusspiegel opgemerkt. De defecten aan de tandeloze mondrand

FIG. 8.
Epitheeldefecten op de tong-
punt en voor de tongbasis

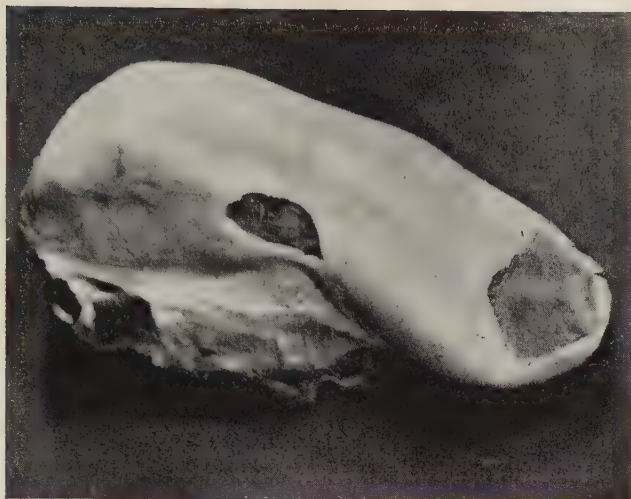


FIG. 8.
*Epithelial defects on the
tongue*

variëren van zeer oppervlakkige epitheellaesies tot zeer diep indringende wonden met necrotische plekken op de bodem, terwijl de epitheeldefecten op de neusspiegel veelal oppervlakkig zijn. De laesies van het tongepitheel zijn bij 39 kalveren waargenomen. De drie overige dieren konden niet nader onderzocht worden, daar ze inmiddels verkocht waren. Gezien het feit, dat door de eigenaars bij deze dieren ook speekselen en bezwaren bij het eten werden opgemerkt, is het vrijwel zeker dat ook bij deze kalveren defecten in het epitheel van de tong aanwezig zijn geweest.

Bij 25 der aangetaste kalveren kon na slachting het mondepitheel nauwkeurig worden onderzocht. Daarbij werd negenmaal een epitheeldefect gevonden op de tandeloze mondrand, zesmaal een epitheeldefect op het harde verhemelte, zevenmaal een oppervlakkig epitheeldefect op de neusspiegel, tweemaal een diep indringend defect op de wang naast de tandenrij en driemaal op de onbehaarde rand van de onderlip.

e. Bij 23 aangetaste kalveren werd geen therapie toegepast. Van zeven zijn de aangetaste klauwdelen gedurende enige weken dagelijks met een sodaoplossing gereinigd en met zalf behandeld. Acht dieren werden symptomatisch behandeld met diverse zalven, waarbij ter bescherming een klauwenzak om de aangetaste klauwen werd aangebracht. Eén kalf is wegens afwijkende stand der achterbenen enige malen met vitamine D ingespoten. Deze afwijkende stand was waarschijnlijk het eerste symptoom van de later optredende processen aan de kroonranden. Nadat de kroonranddefecten waren ontstaan, is het dier nog enige malen met vitamine AD ingespoten, echter zonder resultaat.

Het kalf nr. 8 is op 20 januari 1956 voor onderzoek naar het Staatsveeartsenijkundig Onderzoekingsinstituut te Amsterdam gebracht, alwaar de volgende status praesens genoteerd werd:

22-1-1956: De pols, aan de kaak opgenomen, was krachtig en regelmatig. De frequentie was 62 per minuut. Temperatuur 39,8 °C. De oogslimvliezen waren anaemisch en ontstoken. De lympho-

glandulae praescapulares en inguinales waren alle gezwollen. Op de tong, die zeer pijnlijk was, kwamen grote epitheeldefecten voor die met een fibrineus beslag bedekt waren. De klauwen van beide achterbenen waren ontschoend. De klauwen van beide voorbenen misten gedeelten van de hoornschoenen.

Gedurende de navolgende dagen werd het kalf symptomatisch en medicamenteus behandeld.

- 23-1-1956: Subcutaan werd geïnjecteerd 1000cc fysiologische oplossing waaraan was toegevoegd 100000 E. penicilline, 500 mg streptomycine en 250 g glucose.
 24-1-1956: Ochtendtemperatuur 38,9 °C. Avondtemperatuur 39,3 °C.
 25-1-1956: Intramusculair geïnjecteerd 3 g globenicol, gesuspenderd in 10cc propyleenglycol. De klauwen werden behandeld met een sodaoplossing en desoegen, waarna een klauwenzak werd aangebracht met daarin 10% bacillolozalf. Ochtendtemperatuur 38,6 °C. Avondtemperatuur 39 °C.
 26-1-1956: Het kalf maakte een levendiger indruk en at wat hooi. De uitgebreide processen op de tong waren in omvang iets afgenomen. Ochtendtemperatuur 38,7 °C. Avondtemperatuur 38,6 °C.
 27-1-1956: De algemene gezondheidstoestand was wat beter geworden. Ochtendtemperatuur 38,3 °C. Avondtemperatuur 38,5 °C.
 28-1-1956: De klauwen behandeld met sodaoplossing en 5% desoegen, waarna weer klauwzakken werden aangebracht, gevuld met 10% ichthyoalzalf. Middagtemperatuur 38,3 °C.
 29-1-1956: Het kalf at goed, weigerde echter te drinken. Middagtemperatuur 39,5 °C.
 30-1-1956: Intramusculair werd geïnjecteerd 3 g globenicol, gesuspenderd in 20cc propyleenglycol. Ochtendtemperatuur 39,5 °C. Avondtemperatuur 39,8 °C.
 1-2-1956: Hoewel het kalf vrij goed at, ging de toestand toch achteruit. Ochtendtemperatuur 37,5 °C. Avondtemperatuur 38 °C.
 2-2-1956: Het kalf was stervende.

Ofschoon dus bij deze kalveren verschillende therapieën werden toegepast, is door geen hiervan genezing verkregen. Wel kon als gevolg van de ingestelde antibiotische therapie een tijdelijke lichte verbetering in de algemene toestand worden geconstateerd, doch deze kan worden toegeschreven aan de invloed der antibiotica op de secundaire infecties die bij deze afwijkingen steeds bemerkbaar is. De processen aan de klauwen zijn echter door geen enkele therapie in omvang afgenomen. Dat de tongprocessen bij kalf nr. 8, na behandeling met antibiotica en chemotherapeutica in omvang afnamen, kan eveneens verklaard worden doordat secundaire infecties het primaire defect van de tong verergerd hebben en dat met het vernietigen van deze ziekteverwekkers de hierdoor veroorzaakte defecten genezen zijn. Twee kalveren (nr. 21 en 22) zijn gedurende een week om de dag intraveneus ingespoten met 1 g globenicol. Noch de plaatselijke processen, noch de algemene toestand verbeterden hierdoor.

f. Bij 25 aangetaste kalveren was schrijver dezes aanwezig bij de keuring voor en na het slachten. De temperatuur tijdens de levende keuring verricht, varieerde van 38,3 °C tot 41,3 °C. Hierbij viel direct op, dat bij geen enkel dier myocarditis in de vorm van een „tjgerhart” voorkwam. Had het kalf een acuut optredende myocarditis overleefd, dan zou vermoedelijk necrose en oplossing van de parenchymateus gedegenerende hartspierdelen met daarop volgende bindweefselvorming (Myofibrosis Xanthomatosa cordis) zijn opgetreden. Doch ook deze veranderingen in de hartspier zijn bij de aangetaste kalveren niet gevonden, ondanks het zeer chronische verloop der aandoeningen. Wel werd bij vier dieren een groot hart met dunne slappe spierwand waargenomen, hetgeen niet behoeft te verwonderen, daar deze dieren gedurende enkele maanden met veel inspanning moesten opstaan en lopen. Bij een kalf, dat gedurende meer dan een

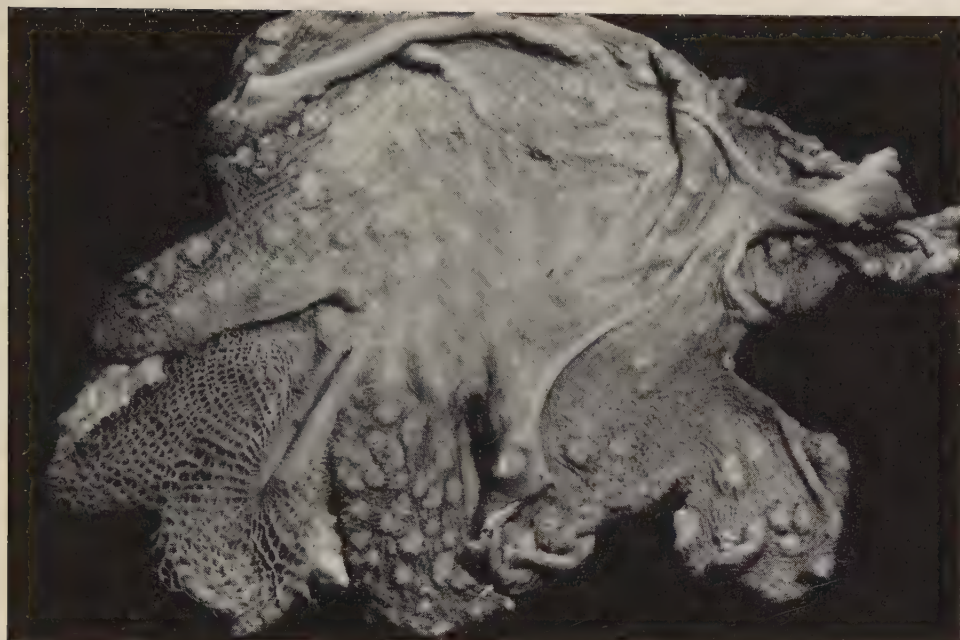


FIG. 9. Pens en netmaag met een groot aantal epitheeldefecten
Paunch and reticulum with a number of epithelial defects

half jaar aan de klauwaandoeningen had geleden, werd een groot hart aangetroffen met een zeer dikke spierwand en een normaal lumen.

De bij twee kalveren waargenomen darmontsteking, waarbij de mucosa donkerrood was en veel kleine bloedingen vertoonde, wordt bij een boosaardig verloop van mond- en klauwzeer ook wel aangetroffen. Ook ontstaan door secundaire infecties bij mond- en klauwzeer pyogene processen in de inwendige organen, die langs metastisch-haematogene weg, bijvoorbeeld uit etterige klauwprocessen voortkomen. Bij de onderzochte kalveren werden éénmaal in de lever, tweemaal in een long en éénmaal in een kniegewricht pyogene processen aangetroffen, waaruit de *Coryne bacterium pyogenes* werd gekweekt.

Bij vier kalveren werden slijmvlieslaesies op de pens waargenomen. Eén van de later onderzochte dieren (nr. 39) vertoonde in pens, netmaag en boekmaag een groot aantal erosies van het slijmvlies. (figuren 9 en 10). Bij runderen met mond- en klauwzeer treft men dergelijke processen ook aan. Bovendien werden bij drie kalveren op het lebmaagslijmvlies rood omrande laesies gevonden. De randen promineerden iets. Maar ook bij normale slachtkalveren worden deze processen gevonden. In dit geval spelen mechanische invloeden een rol, doordat na de periode waarin uitsluitend melk wordt opgenomen, plantaardig voedsel wordt genuttigd. Deze harde voedselbrokken komen aanvankelijk onvoldoende herkauwd en geweekt direct in de lebmaag en veroorzaken daar laesies in het slijmvlies. Door histologisch onderzoek van deze aangetaste pens-



FIG. 10. Boekmaag met epitheeldefecten

Mazium with epithelial defects

en lebmaagdelen is getracht een antwoord te vinden op de vraag, of deze processen ook behoren tot het complex van symptomen van het hier beschreven ziektebeeld. Eénmaal (kalf nr. 40) werd een groot aantal erosies in het epitheel van de slokdarm gevonden.

Negenmaal werden nieren aangetroffen, die bezaaid waren met petechiën. Hieruit werden tweemaal niet-haemolytische streptococci, éénmaal de *Corynebacterium pyogenes* en éénmaal niet nader geïdentificeerde koloniën gekweekt, terwijl driemaal na een aerobe en anaerobe kweek geen groei verkregen werd. Dat de regionale lymfklieren der ernstig geïnfecteerde klauwen vaak sterk vergroot waren, valt licht te begrijpen. Bij tien der kalveren werden, buiten de processen aan tong en klauwen, geen afwijkingen aan de overige organen waargenomen. Het onderzoek na de slachting wees derhalve uit, dat het ziekmakende agens uitsluitend de dikke hoornvormende epitheliën van de neusspiegel, de tong, de mondholt, de digestietractus en de hoornige delen der klauwen en bijklauwen aantast. In een aantal gevallen, waarbij gedurende lange tijd uitgebreide defecten aanwezig waren geweest, had door metastase een secundaire infectie van andere organen plaatsgevonden.

g. 1. De pathologische processen aan klauwen, mond en tong verlopen vaak zeer chronisch. Soms verstrijkt een half jaar voor alle klauwen en bijklauwen zijn aangetast. Door het stuklopen van de zoollederhuid der ontschoende klauwen ontstaan ten slotte septische verschijnselen, die tot de dood van het dier leiden. Een enkele maal

treedt in 3 à 4 weken tijds ontschoening van alle klauwen en bijklauwen op, gevolgd door een algemene sepsis. Het gemiddelde tijdsverloop, van het onderkennen der eerste verschijnselen af totdat het dier sterft of (veelal in nood) geslacht wordt, is drie maanden. Meestal echter zijn de processen al enige tijd aan de gang, voor ze door de eigenaar opgemerkt worden; de klauwrandlaesies blijven verborgen door aanklevend vuil. De gemiddelde duur van het ziekteproces is dan ook langer dan drie maanden.

g. 2. De leeftijd, die de 42 aangetaste dieren bereikten, varieerde van 3 tot 18 maanden.

Op grond van deze onderzoeken kan geconcludeerd worden dat de processen *afwijken* van de verschijnselen, die bij runderen door mond- en klauwzeervirussen A, A₅, O en C worden veroorzaakt ten aanzien van de volgende punten:

1. De dieren zijn in het beginstadium der aandoening niet algemeen ziek.
2. Aan de kroonranden en in de tussenklauwspleet ontstaan in het beginstadium van de processen geen blaren. Ook komen nooit blaren op de tong voor.
3. Bij mond- en klauwzeer ontstaan de pathologische processen aan het tongepitheel en aan de kroonranden der hoeven ongeveer gelijktijdig. Bij de onderzochte kalveren ontstonden de tongepitheeldefecten vaak geruime tijd (soms 2 tot 4 maanden) na de processen aan de kroonranden.
4. Bij mond- en klauwzeer genezen de tongepitheeldefecten spoedig. Bij de in het onderzoek betrokken kalveren genazen ze niet.
5. Bij sectie is nooit myocarditis aphthosa met eventueel daaruit voortvloeiende processen waargenomen.
6. De aandoening is altijd beperkt gebleven tot één dier per bedrijf. Op de bedrijven van herkomst zijn de overige kalveren, ook al waren deze niet gevaccineerd tegen mond- en klauwzeer, niet aangetast.
7. De toegepaste therapieën geven nooit genezing.

Ten aanzien van de volgende symptomen bestaat er *overeenkomst* met de verschijnselen, die bij een besmetting met mond- en klauwzeervirus voorkomen:

1. De aangrijpingspunten van het ziekmakende agens zijn, evenals bij mond- en klauwzeer, de kroonranden, de tussenklauwspleet, de tong en het mondepitheel.
2. De gevonden epitheeldefecten in de oesophagus, de pens en in netmaag en boekmaag.
3. Het speekselen dat ontstaat door de processen in de mondholte.
4. Het stijf lopen na het ontstaan van de kroonrandaandoeningen.
5. Het algeheel of partieel ontschoenen der klauwen en bijklauwen.
6. De enteritis die soms bij de boosaardige vorm van mond- en klauwzeer wordt gevonden.
7. De secundaire pyogene processen, die een enkele maal worden aangetroffen in de inwendige organen.
8. Het optreden van decubitis door te veel liggen.

II. ONDERZOEKINGEN BETREFFENDE DE MOGELIJKE OORZAKEN VAN DE PROCESSEN

1. MOND- EN KLAUWZEERVIRUS

Door de grote overeenkomst die de processen – in bepaalde stadia – vertonen met de pathologische processen bij aan mond- en klauwzeer lijdende kalveren, lag het voor de hand, dat uitvoerige onderzoeken werden verricht naar de aanwezigheid van mond- en klauwzeervirus. Daar er aanvankelijk weinig inzicht bestond in de aard en het verloop der processen, werden vooral bij de kalveren, waarbij de aandoeningen het eerst werden opgemerkt, uitgebreide laboratoriumonderzoeken naar het voorkomen van dit virus verricht. Deze onderzoeken werden uitgevoerd in het Staats-veeartsenijkundig Onderzoekingsinstituut te Amsterdam en kunnen als volgt worden ingedeeld:

- a. Serumneutralisatietest in caviae.
- b. Complementbindingsreacties.
- c. Infectieproef met runderen.
- d. Infectieproef met caviae.
- e. Infectieproef met ongespeende muizen.

a. *Serumneutralisatietest in caviae*

Een serumneutralisatietest in caviae werd vijfmaal verricht, namelijk bij de kalveren nr. 2, 3, 6, 9 en 16. Dit onderzoek was gericht op het opsporen van de mond- en klauwzeervirustypen A, O en C.

Bij elk serumonderzoek werden driemaal negen caviae intraplantair ingespoten met aan caviae geadapteerd mond- en klauwzeervirus en wel 9 caviae met virus A, 9 met virus O, en 9 met virus C. Het virus werd geïnjecteerd door drie steken in beide achtervoetjes. Daarna werd elke cavia subcutaan aan een dijbeentje met serum van het te onderzoeken kalf ingespoten. Aan het bloedserum was 5 % fenol toegevoegd tot een uiteindelijk percentage van $\frac{1}{2}$ % totaal. Bij drie van elk negental caviae werd van dit serum 2cc subcutaan ingespoten, drie kregen 4cc en de controlegroep van drie caviae ontving geen seruminjectie. Deze drie groepen caviae werden in afzonderlijke stallen geplaatst bij een temperatuur van 78 °F en werden gedurende een week om de dag gecontroleerd op het optreden van een generalisatie vanuit de primaire mond- en klauwzeerprocessen, die aan de achterpootjes ontstaan. Deze gegeneraliseerde mond- en klauwzeerprocessen kunnen optreden aan de tong, de lippen en de voorpootjes. Tabel 1 toont opstelling en uitslag van de serumneutralisatietest voor kalf nr. 16.

De volgorde waarin de aangetaste predilectieplaatsen steeds werden gecontroleerd, was: achterpootjes, tong, lippen en voorpootjes; in de tabel afgekort met Ap, T, L en Vp. De graad van de reactie wordt aangegeven door de getallen 5, 4, 3, 2, 1 en 0.

TABEL 1. Serumneutralisatietest voor kalf nr. 16

Volgnr. van de caviae	Injectie serum + virus 13-11-1956	1e controle 15-11-1956				2e controle 17-11-1956				3e controle 19-11-1956			
		Ap	T	L	Vp	Ap	T	L	Vp	Ap	T	L	Vp
1	2 cc O serum	4	—	—	—	5	—	—	—	5	—	4	5
2	2 cc O serum	5	—	—	—	5	—	—	—	5	—	—	5
3	2 cc O serum	5	?	—	—	5	1	—	4	5	1	—	4
4	4 cc O serum	5	—	—	—	5	—	—	4	5	—	—	4
5	4 cc O serum	5	—	—	—	5	1	1	?	5	1	1	5
6	4 cc O serum	4	?	—	—	5	5	1	5	5	5	5	5
7	Geen serum	5	3	—	—	5	2	—	4	5	2	—	4
8	Geen serum	5	4	?	—	5	4	—	3	5	4	—	5
9	Geen serum	5	5	?	—	5	5	5	—	5	5	5	5
1	2 cc C serum	5	—	—	?	5	—	—	5	5	1	—	5
2	2 cc C serum	4	?	—	?	4	5	5	4	5	5	5	5
3	2 cc C serum	3	—	—	—	4	—	—	4	5	4	4	4
4	4 cc C serum	5	3	—	—	5	5	5	5	5	5	5	5
5	4 cc C serum	5	—	—	—	5	5	2	5	5	5	5	5
6	4 cc C serum	—	—	—	—	4	—	—	—	5	?	3	5
7	Geen serum	5	3	3	2	5	3	3	3	5	5	5	5
8	Geen serum	4	2	—	—	4	2	—	4	5	3	—	5
9	Geen serum	5	1	?	—	5	4	1	5	5	5	1	5
1	2 cc A serum	5	1	—	—	5	3	—	2	5	3	—	3
2	2 cc A serum	5	5	4	—	5	5	4	2	5	5	5	2
3	2 cc A serum	5	4	—	—	5	4	4	2	5	4	4	2
4	4 cc A serum	5	2	?	—	5	2	?	—	5	3	?	5
5	4 cc A serum	5	4	?	—	5	4	5	5	5	5	5	5
6	4 cc A serum	4	—	—	—	5	?	3	—	5	?	3	4
7	Geen serum	5	—	—	—	5	—	—	5	5	—	—	5
8	Geen serum	5	1	—	—	5	1	—	4	5	1	—	5
9	Geen serum	5	5	3	—	5	5	5	5	5	5	5	5

TABLE 1. Serum neutralisation test

VERKLARING

5 = reactie van $\pm 100\%$
 4 = reactie van $\pm 75\%$
 3 = reactie van 50%

2 = reactie van 25%
 1 = reactie van 10%
 ? = reactie dubieus
 — = geen reactie waar te nemen

Uit tabel 1 blijkt, dat aan tong, lippen en voorpootjes van bijna alle caviae gegeneraliseerd mond- en klauwzeer optrad. Zowel in 2 als in 4cc serum der onderzochte kalveren waren dus geen voldoende antistoffen tegen de mond- en klauwzeervirustypen A, O en C aanwezig om generalisatie bij de met deze virusstammen ingespoten caviae te voorkomen. De bloedsera van de kalveren nr. 2, 3, 6 en 9 werden op gelijke wijze getest. Hierbij werden gelijksoortige uitslagen verkregen. Dus ook bij deze kalveren

konden geen antilichamen tegen mond- en klauwzeervirustypen A, O en C in het bloedserum worden aangetoond*.

b. Complementbindingsreacties

Complementbindingsreacties werden viermaal verricht en wel bij de kalveren nr. 5, 6, 8 en 11. Bij het kalf nr. 8 werd tevens de complementbindingsreactie volgens de methode Osler uitgevoerd.

Als antigeen werd gebruikt het materiaal van een niet doorgebroken blaar, afkomstig van een rund lijdende aan mond- en klauwzeer. Het blaarwandepitheel werd in een mortier met fysiologische zoutoplossing verwreven tot een 10 %-suspensie. Deze suspensie werd gedurende 10 minuten bij 4000 toeren gecentrifugeerd; de bovenstaande vloeistof is het antigeen. Aldus werd bereid A-, A₅-, O- en C-antigeen en tevens antigeen van normaal rundertongepitheel, het zgn. N-antigeen.

Als complement werd serum van vers caviabloed gebruikt. Dit bloed werd eerst gedurende 15 minuten op een temperatuur van 37 °C gehouden en vervolgens gedurende een uur in een koelkast bij 4 °C bewaard. Daarop werd het bloedserum na centrifugeren afgegoten. Dit serum is vermengd met een gelijke hoeveelheid Witte's vloeistof**. Het mengsel werd gebruikt in een 6 % of 8 % verdunning met fysiologische zoutoplossing.

Het haemolytisch systeem was samengesteld uit gelijke delen van een 4 %-suspensie 3 × gewassen schapebloedlichaampjes in fysiologische zoutoplossing, en een amboceptoroplossing, 4 tot 5 maal zo sterk als nodig is om volledige haemolyse te verkrijgen. Dit mengsel werd gedurende 30 minuten in een waterbad van 37 °C geplaatst, terwijl het voortdurend werd geschud.

Voor het te onderzoeken serum van de kalveren werden de reacties uitgevoerd in 6 reeksen serumbuisjes van 4 stuks. In elke reeks van 4 buisjes werd fysiologische zoutoplossing gebracht in dalende hoeveelheden, nl. 0,30, 0,25, 0,20 en 0,15cc. Daarna werd in elk buisje 0,20cc bloedserum van het te onderzoeken kalf gedaan. Vervolgens werd aan elk der zes reeksen serumbuisjes 0,25cc resp. A, A₅, O, C en normaal runderserumantigeen 10 %-suspensie toegevoegd. Hierna werd aan elke reeks van 4 buisjes 6 % complement toegevoegd, in de stijgende hoeveelheden 0,15, 0,20, 0,25 en 0,30cc. Deze serumbuisjes werden vervolgens gedurende een half uur in een waterbad van 37 °C geplaatst, zodat het antigeen gelegenheid kreeg zich te binden met de eventueel in het kalverserum aanwezige antistoffen; een binding die tevens gepaard gaat met een binding van complement. Na 30 minuten werd aan elk buisje 0,50cc haemolytisch systeem toegevoegd, waarna de buisjes weer gedurende een half uur in een waterbad van 37 °C werden geplaatst. Zijn geen antistoffen in het bloedserum aanwezig, dan blijft het complement vrij, en met behulp hiervan kan het schapebloed zich binden met de amboceptor, waarna haemolyse van het schapebloed pleegt op te treden. Om zekerheid te hebben dat voldoende complement was toegevoegd, werden

* 0,4cc hoogimmuun runderserum van het Staatsveeartsenijkundig Onderzoekingsinstituut voorkomt reeds het optreden van generalisatie bij met mond- en klauwzeer ingespoten caviae, terwijl 0,6cc reconvalescentenserum generalisatie voorkomt.

** De samenstelling van Witte's vloeistof is: Boorzuur 2 g; K₂SO₄ 5 g; aqua dest. ad 50cc.

deze reacties ook uitgevoerd met 8 % complement. Als controle op het gebruikte serum werden ook steeds vier reacties uitgevoerd zonder toevoeging van antigeen, zoals aangegeven in tabel 2.

TABEL 2. Opstelling van de complementbindingsreactie voor typebepaling

Serum van het te onderzoeken rund	Fysiologische zoutoplossing	Complement 6%—8 %	Antigeen 10 %	Haemolytisch systeem
0,20 cc	0,30 cc	0,15 cc	0,25 A cc	0,50 cc
0,20	0,25	0,20	0,25 A	0,50
0,20	0,20	0,25	0,25 A	0,50
0,20	0,15	0,30	0,25 A	0,50
0,20	0,30	0,15	0,25 A ₅	0,50
0,20	0,25	0,20	0,25 A ₅	0,50
0,20	0,20	0,25	0,25 A ₅	0,50
0,20	0,15	0,30	0,25 A ₅	0,50
0,20	0,30	0,15	0,25 O	0,50
0,20	0,25	0,20	0,25 O	0,50
0,20	0,20	0,25	0,25 O	0,50
0,20	0,15	0,30	0,25 O	0,50
0,20	0,30	0,15	0,25 C	0,50
0,20	0,25	0,20	0,25 C	0,50
0,20	0,20	0,25	0,25 C	0,50
0,20	0,15	0,30	0,25 C	0,50
Antigeencontrole				
—	0,50	0,15	0,25 N	0,50
—	0,45	0,20	0,25 N	0,50
—	0,40	0,25	0,25 N	0,50
—	0,35	0,30	0,25 N	0,50
Serumcontrole				
0,20 A	0,50	0,20	—	0,50
0,20 A ₅	0,50	0,20	—	0,50
0,20 O	0,50	0,20	—	0,50
0,20 C	0,50	0,20	—	0,50
Fysiologische controle	0,90	—	—	0,50

TABEL 2. *Arrangement of the complement fixation test*

De complementbindingsreactie was bovendien voor het kalf nr. 5 uitgevoerd met antigeen, bereid uit tongmateriaal van het aangetaste dier. Hiervan was een 10 %-suspensie gemaakt, waarbij gebruikt werden antisera tegen de virustypen A, A₅, O en C en tegen het virus van stomatitis vesicularis type New Yersey en Indiana.

De intensiteit van de haemolyse wordt als volgt aangeduid: 0 = volkomen opheldering, d.w.z. volledige haemolyse; $\pm$ = zeer geringe troebeling, bijna volledige haemolyse; 1 = 25 % troebeling; 2 = 50 % troebeling; 3 = 75 % troebeling; 4 = 100 % troebeling.

Voor het kalf nr. 11 volgen hierna de uitkomsten der complementbindingsreactie respectievelijk met 6% complement (links) en 8% complement (rechts).

Antigeen van het type A:	±	0	0	0	0	0	0	0
Antigeen van het type A ₅ :	0	0	0	0	0	0	0	0
Antigeen van het type O:	0	0	0	0	0	0	0	0
Antigeen van het type C:	0	0	0	0	0	0	0	0
Normale rundertong voor antigeencontrole:	2	1	0	0	0	0	0	0
Geen antigeen met sera A, A ₅ , O en C:	4	4	4	4	4	4	4	4
Fysiologische zoutoplossingscontrole:	0						0	

De complementbindingsreacties, uitgevoerd met het bloedserum van de kalveren nr. 6 en 8 en het tongmateriaal van kalf nr. 5, gaven overeenkomstige uitslagen. Hieruit valt te concluderen, dat in de bloedsera van de kalveren 6, 8 en 11 geen complementbindende factoren aanwezig waren tegen de mond- en klauwzeervirustypen A, A₅, O en C en dat in het tongmateriaal van het kalf nr. 5 zich ook geen mond- en klauwzeervirustypen A, A₅, O en C bevonden.

Zoals reeds vermeld, werd het bloedserum van het kalf nr. 8 tevens gebruikt in een complementbindingsreactie, uitgevoerd volgens de methode-Osler.* Voor deze reactie werd het antigeen 60 maal verdund, terwijl van het bloedserum van het aangetaste kalf verdunningen werden gemaakt 1:12½, 1:25, 1:50 en 1:200. Deze methode is een verfijnde techniek van de complementbindingsreactie. De verfijning berust hierop, dat men als verdunningsvloeistof van het serum een veronalbuffer gebruikt, waaraan toegevoegd zijn Ca- en Mg-ionen door bijvoeging van calcium- en magnesiumchloride. Hierdoor wordt een zo gunstig mogelijk milieu verkregen voor de amboceptorwerking. Daar de hoeveelheden reagentia zeer gering zijn, wordt aan de veronalbuffer gelatine toegevoegd om het aanhangen van druppels in de buizen te voorkomen. De mengsels antigeen, serumverdunningen en complement werden gedurende een nacht in een koelkast bij 4 tot 6 °C bewaard, bij welke temperatuur de inwerking serum-antigeen het gunstigst verloopt.

De volgende dag werd aan de buizen het haemolytisch systeem toegevoegd en werden de buizen gedurende een uur geobserveerd, terwijl ze iedere tien minuten werden geschud; ze waren hierbij in een waterbad geplaatst van 37 °C. Na afloop van deze incubatie werden ze gedurende 5 minuten gecentrifugeerd op 2000 toeren per minuut, teneinde de bloedcellen van het haemolytisch systeem neer te slaan en aldus de aflezing te vergemakkelijken. Het in deze proef gebruikte haemolytisch systeem bestond uit een mengsel van amboceptor en gewassen schapebloedcellen, waarvan het aantal per kubieke centimeter is gefixeerd. De controle van de haemolyse geschiedde door aan een bepaalde hoeveelheid der reagentia een natriumcarbonaatoplossing van 0,1 procent toe te voegen, waardoor volledige haemolyse verkregen werd, welke gemeten werd met de spectrofotometer van Beckman. Ook met behulp van deze verfijnde methode van complementbinding konden in het bloedserum van het kalf nr. 8 geen complementbindende factoren worden aangetoond.

* Deze methode werd door OSLER, STRAUSS, MANFRED, MAYER en BALTIMORE gebruikt in de complementfixatie tegenover syphilis.

c. Infectieproef met runderen

Van het kalf nr. 3 werd materiaal genomen van de rand van het aangetaste tong-epitheel en de aangetaste klauwranden. Een gram van deze materie werd in een mortier met kwartszand verwreven en vervolgens gesuspenseerd in 9cc isobuffer van de volgende samenstelling: 2,6 gram $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 14,2 gram Na_2HPO_4 ; 1000cc aqua dest.

Deze suspensie werd gedurende 5 minuten gecentrifugeerd bij 4000 omwentelingen per minuut. Daarna werd de bovenstaande vloeistof afgeschonken. Hieraan was per cc toegevoegd 5000 E. penicilline en 5 mg streptomycine, opgelost in fysiologische zoutoplossing. Van deze vloeistof werd 2cc intradermolinguaal en 8cc intraveneus ingespoten bij een kalf van 12 weken. Gedurende de zeven dagen dat de lichaamstemperatuur tweemaal daags werd opgenomen, werd geen temperatuursverhoging geconstateerd. Ook waren aan tong en klauwen geen pathologische processen ontstaan.

Een gelijksoortige injectievloeistof werd van de rand van het aangetaste tong- en klauwepitheel van kalf nr. 5 vervaardigd. Met 4cc van deze suspensie werd een Ierse os – een rund dat bijzonder gevoelig voor mond- en klauwzeervirus is – intradermolinguaal geïnjecteerd. De lichaamstemperatuur, die bij besmetting snel pleegt te stijgen, werd gedurende zeven dagen tweemaal daags gecontroleerd. Er werd echter geen verhoging waargenomen. Na slachting konden evenmin verschijnselen van mond- en klauwzeer worden vastgesteld.

d. Infectieproef met caviae

Zes caviae werden aan de achterpootjes intraplantair geïnfecteerd met een suspensie van aangetast tongepitheel en materiaal van de aangetaste klauwranden van kalf nr. 3, in de hierboven vermelde isobuffer. Deze caviae zijn gedurende zeven dagen geobserveerd. Noch op de injectieplaatsen aan de voetzooltjes der achterpoten, noch aan tong, lippen en voorpootjes zijn blaartjes ontstaan. De dieren bleven steeds gezond. In het tong- en klauwmateriaal was dus geen of geen virulent mond- en klauwzeervirus aanwezig, dat bij de hiermede ingespoten caviae mond- en klauwzeerverschijnselen kon opwekken.

e. Infectieproef met ongespeende muizen

Van twee kalveren werd materiaal genomen van de pathologisch veranderde gedeelten van de tongepidermis. Dit werd met kwartszand in een mortier fijn gewreven en gesuspenseerd in fysiologische zoutoplossing, waaraan antibiotica waren toegevoegd. De suspensies werden gedurende vijf minuten bij 4000 omwentelingen per minuut gecentrifugeerd, waarna de bovenstaande vloeistof werd afgeschonken. Zestien ongespeende muizen werden elk met 0,1 cc hiervan intraperitoneaal ingespoten. Indien deze vloeistof mond- en klauwzeervirus had bevat, zou dit bij de muizen – binnen een tijdsverloop van 18 uur tot 7 dagen – verlamingsverschijnselen van de achterpoten hebben veroorzaakt. Een daarop aansluitende voortschrijdende verlamming, welke ten slotte de ademhalingsspieren aantast, zou de dood van de dieren ten gevolge hebben gehad. Alle muizen in dit experiment zijn echter in leven gebleven.

Ofschoon dus de ziektebeelden grote gelijkenissen vertoonden met mond- en klauwzeer, lieten het ziekteverloop en de pathologisch-anatomische bevindingen van de onderzochte kalveren grote verschillen zien met die, welke worden waargenomen bij kalveren lijdende aan mond- en klauwzeer. De serologische en virologische onderzoeken en de infectieproeven bij proefdieren wijzen uit, dat de beschreven tong- en klauwaandoeningen niet veroorzaakt zijn door de mond- en klauwzeervirusstammen A, A₅, O en C.

2. BACTERIËLE INFECTIES

Het ziekteverloop dat begint met het breder en bleker worden van de hoornzoom, gevolgd door het murw en dunner worden van het hoorn, wijst op het endogene karakter der aandoening. Indien deze processen ontstaan door een bacterie-infectie zou dus gedacht kunnen worden aan een orale infectie. Hiertegen pleit echter het verdere ziekteverloop, waarbij de hoornschoen wordt afgestoten en de daaronder gelegen weefsellagen tot een beschuttend vlies indrogen. Zou bijvoorbeeld een via de tractus intestinalis binnendringende bacterie verantwoordelijk zijn voor het verval van het hoorn van de hoornschoen, dan ligt het voor de hand dat dit tot stand zou komen doordat de weefsellagen, gelegen onder het hoorn, door deze bacteriën gedestruëerd worden; na het afstoten van de hoornschoen zou dan een wonde vlakke overblijven. Hiervan is echter nimmer iets gebleken.

Daar de aard van deze processen derhalve niet wees in de richting van een bacteriële aandoening, infectieproeven bij kalveren niet aangeslagen waren en bovendien de onderzoeken, vermeld onder f op blz. 13 inmiddels meer houvast gaven, werd afgezien van een onderzoek naar de mogelijkheid, of een bacteriële infectie aan deze aandoening ten grondslag ligt.

3. SCHIMMELS

Voor het onderzoek naar de mogelijkheid dat schimmels als verwekkers der beschreven aandoeningen optreden, hebben wij van de aangetaste tong-, mondslijmvlies- en klauwdelen materiaal afgeschraapt en dit met enkele druppels van een 20 % KOH-oplossing op een voorwerpglaasje verhit. Bij microscopisch onderzoek konden echter geen schimmels of schimmelsporen worden waargenomen. Schimmels zullen dus niet de oorzaak der aandoening zijn.

4. CHEMISCHE STOFFEN

Men kan de chemische stoffen, die als mogelijke oorzaak der aandoeningen in aanmerking komen, verdelen in die welke een directe destruerende werking op het tong- en mondslijmvlies en het epitheel der kroonranden hebben en die welke indirect een destructie van het tong- en mondslijmvlies en het epitheel der kroonranden veroorzaken.

Nagegaan werd of op de bedrijven van herkomst der aangetaste dieren – voordat de verschijnselen werden onderkend – caustische stoffen waren gebruikt, zoals natronloog- of kopersulfaatoplossingen. Ook werd onderzocht of in de weiden, waar de

dieren verbleven, de in de landbouw gebruikelijke bespuitingsmiddelen of insecticiden waren gebruikt. Bij geen der aangetaste dieren echter was verband te leggen tussen het gebruik van dergelijke chemische produkten en de onderzochte aandoening.

Belangrijker echter dan de directe – speciaal in verband met de aard van de aandoeningen in kwestie – is de indirecte invloed van chemische stoffen. Reeds in 1941 zijn ziekteverschijnselen waargenomen, waarbij o.a. defecten optraden aan het mond- en tongepitheel. De aetiologie van deze aandoening bleef echter nog geruime tijd onbekend (OLAFSON, 1947). Het is de verdienste van WAGENER (1952) geweest, de aandacht te hebben gevestigd op het verband van deze ziektesymptomen met houtconserverende middelen, terwijl SIKES en medewerkers (1952) hebben aangetoond, dat chloor-naftalenen in deze houtconserveringsmiddelen de toxische stoffen zijn, die voor de ziekteverschijnselen verantwoordelijk moeten worden gesteld. Ook in de Vlaamse (BOUCKAERT, OYAERT en WIJVERKENS, 1955) en de Nederlandse literatuur (DEKKER, 1957) zijn de laatste tijd gevallen van deze aandoening beschreven. Het ziektebeeld staat bekend onder de naam *hyperkeratose* of ook – vanwege de aanvankelijk onbekende aetiologie – als *X-disease*. Deze ziekte zou vooral voorkomen op die bedrijven, waar houten wanden, staldeuren en schuren met creosoothoudende preparaten zijn bestreken. De intoxicatie kan ontstaan doordat de dieren hieraan likken, of doordat voedsel, opgeslagen in houten loodsen bestreken met chloor-naftalenen, door de damp van deze chemische stoffen werd besmet (GREGORY, 1954). Ook door resorptie via de huid kan de ziekte optreden. Vooral jonge dieren zijn gevoelig voor deze aandoening.

Als eerste verschijnsel van deze intoxicatie treedt tranenvloed op, waardoor de haren vanaf de mediale ooghoek naar de wang toe steeds vochtig zijn. Na enige dagen ontstaat diarree. Enige weken later valt het haar in de halsstreek uit en wordt de huid daar dikker en rimpelig en schilfert af. Daarna ontstaan aan de mondhoeken en rond de neusopeningen kleine oppervlakkige slijmvlieslaesies en kloofjes. Ook in de mondholte, namelijk op de wangen, het harde verhemelte en op de tong, ontstaan deze erosies. Aan de randen hiervan ontstaan vaak wratachtige woekeringen, terwijl speekselen wordt waargenomen. Gelijksortige letsels worden volgens BOUCKAERT en medewerkers (1955) ook aan de basis der horens en aan de kroonranden der klauwen geconstateerd. Ook hier ontstaan papillomateuze woekeringen rond de erosies. De hoorngroei is deficiënt, zodat de horens en klauwen zich slecht ontwikkelen en hoornverval kan optreden. Daarbij kunnen deze klauwletsels secundair geïnfecteerd raken, waardoor ernstige kreupelheid kan ontstaan. Ook kunnen hoorn-delen geheel loslaten. De dieren sterven veelal aan deze aandoeningen. Bij sectie vindt men behalve de erosies en wratachtige woekeringen in de mondholte, op de tong, aan de basis der horens en aan de kroonranden ook erosies en woekeringen in de slokdarm, de voormagen, in het duodenum en in galblaas en galgangen.

De in de literatuur beschreven gevallen van „X-disease” worden echter niet alleen veroorzaakt door houtconserveringsmiddelen, doch ook door smeeroïlen die chloor-naftalenen bevatten. De afgewerkte motoroïlen worden door landbouwers vaak als insecticiden gebruikt. Experimenteel kon men het volledige ziektebeeld opwekken door aan runderen de geringe hoeveelheid van 1,8 gram penta- en hexachloor-naftaleen

– over enkele weken verspreid – toe te dienen. Volgens HANSEL, HOEKSTRA en WEBSTER (BOSCHAERT, 1955) zou het chloornaftaleen een hypovitaminose A veroorzaken en zou deze hypovitaminose in nauw verband staan met het ziektebeeld. Zo vond LOOSLI bij de door hem onderzochte bloedmonsters van aan hyperkeratose lijdende runderen vitamine A-waarden tussen $4\frac{1}{2}$ en 11 gamma per 100cc bloedplasma.

Hoekstra geeft voor *gezonde* runderen de volgende vitamine A-waarden in 100cc bloedplasma: bij 6 % is het vitamine A-gehalte minder dan 10 gamma, bij 61 % ligt het tussen 10 en 15, bij 33 % boven 15 gamma.

Bij *zieke* dieren was het vitamine A-gehalte in het bloedplasma als volgt: bij 68 % kwam minder dan 10 gamma, bij 22 % tussen 10 en 15 gamma en bij 10 % meer dan 15 gamma vitamine A in 100cc bloedplasma voor. Over het algemeen daalt dus het vitamine A-gehalte beneden de 15 gamma per 100cc bloedplasma.

Voor zes kalveren met de beschreven mond- en klauwaandoeningen is het vitamine A-gehalte bepaald en hierbij zijn de volgende waarden gevonden: bij vier van deze dieren, die reeds geruime tijd in de weide hadden gelopen en gras hadden opgenomen, kwam in 100cc bloedplasma respectievelijk $34,5 \pm 3$ gamma; $16,5 \pm 3$ gamma; $24,9 \pm 3$ gamma en $27,6 \pm 3$ gamma vitamine A voor. Bij twee kalveren, die steeds op stal hadden gestaan werd respectievelijk $11,1 \pm 3$ gamma en $13,2 \pm 3$ gamma vitamine A in 100cc bloedplasma gevonden.

Wanneer men nu de ziektesymptomen van X-disease vergelijkt met die, welke beschreven zijn bij de door mij onderzochte kalveren, dan zijn de volgende verschillen waar te nemen:

1. De laesies van het mondslijmvlies en het tongepitheel, alsmede die aan de kroonranden der klauwen, zijn bij hyperkeratose slechts klein en oppervlakkig. Bij de door mij beschreven aandoeningen zijn ze uitgebreider.
2. Papillomateuze woekeringen komen bij de door mij onderzochte kalveren rond de laesies van het mondslijmvlies en op de neusspiegel niet voor. Wel worden soms kleine papillomateuze woekeringen aan de plantaire kroonranden waargenomen, die uitgaan van de papillen van de zoomlederhuid nadat de hoornschoen aan de kroonrand heeft losgelaten.
3. Aan de basis der horentjes zijn bij de onderzochte kalveren nooit afwijkingen waargenomen.
4. De diarree, die steeds in een vroeg stadium bij hyperkeratose optreedt, werd slechts enkele malen waargenomen en dan steeds aan het eind van het ziekteproces, wanneer door secundaire bacteriële infecties reeds ernstige verzwakkingen waren opgetreden.
5. Bij hyperkeratose worden meestal meer dieren op een bedrijf gelijktijdig aangeast. De aandoeningen bij de onderzochte kalveren traden steeds bij één dier per bedrijf op. De overige runderen vertoonden nooit gelijksoortige ziektesymptomen.
6. Huidverdikkingen aan de halsvlakten met haaruitval, zoals bij hyperkeratose voorkomen, zijn nooit waargenomen. Wel hebben de kalveren in een vergevorderd stadium der aandoening een dor haarkleed.
7. Het speekselen, dat in het beginstadium van hyperkeratose optreedt, ontstaat bij

de onderzochte kalveren steeds in een laat stadium der aandoening, namelijk als de tongepitheeldefecten zich over een grotere oppervlakte hebben uitgebreid.

8. Woekeringen, zoals bij hyperkeratose in de oesophagus voorkomen, zijn slechts éénmaal waargenomen. Ook zijn geen woekeringen in de galgangen, in de wand van de galblaas of in de galafvoerende buizen geconstateerd.
9. Het vitamine A-gehalte in het bloedplasma van de zes hierop onderzochte kalveren was in de meeste gevallen uitgesproken hoog.
10. De huisvesting van de aangetaste dieren werd steeds gecontroleerd, waarbij er vooral op gelet werd of er houtconserverende middelen gebruikt waren. Ook werd nagegaan of de kalveren met afgewerkte dieselolie in aanraking waren geweest. Slechts op één bedrijf was dieselolie als antischurftmiddel bij de kalveren gebruikt. Deze hebben hiervan geen nadelige gevolgen ondervonden.

Op grond van deze verschillen moet de mogelijkheid, dat de kalveren geleden zouden hebben aan hyperkeratose, worden uitgesloten.

5. TROFISCHE STOORNISSEN

BARRON en KIDD (1947) hebben gevallen van op mond- en klauwzeer gelijkende aandoeningen bij runderen beschreven, waarbij op de mondrand erosies ontstonden en aan de kroonranden hoorndefecten optraden. Deze defecten breidden zich uit doordat necrotische processen het epitheel en hoorn ondermijnden. De oorzaak van deze aandoening is gevonden in het gras dat de runderen opnamen. Hierin werd moederkoren aangetroffen, welke giftige stof verantwoordelijk bleek te zijn voor de ontstane laesies. Deze aandoening kwam steeds bij meer dieren per koppel voor, in tegenstelling met de door mij beschreven aandoening die steeds bij één dier per bedrijf werd geconstateerd. Bovendien zijn de mond- en klauwaandoeningen bij de door mij onderzochte kalveren ook opgetreden bij dieren, die nog slechts melk- en melvoeding hadden ontvangen. Ergotisme als oorzaak van deze aandoening is dan ook uit te sluiten.

Door ZANTINGA (1956) werden ziekteprocessen beschreven bij runderen, waarbij o.a. mondepitheelverval ontstond en in enkele gevallen ook de hoornschoenen aan de achterranden loslieten. Deze processen werden door hem in verband gebracht met vitamine A-gebrek als gevolg van een verkeerde voeding. Hier vóór is echter reeds aangetoond, dat een tekort aan vitamine A in het bloedplasma bij de onderzochte kalveren niet aanwezig was.

6. GENETISCHE FACTOREN

Bij het rund zijn verscheidene erfelijke anomalieën bekend, welke de epidermis en de epidermale vormingen betreffen. Tot de meest bekende behoren de door HADLEY (1927) beschreven Epitheliogenesis imperfecta neonatorum bovis en de Epitheliogenesis imperfecta linguae bovis (DE GROOT, 1942). Ook „haarloosheid” (MOHR en WRIEDT, 1928), Hypertrichosis congenita (MEIER, 1946), „albinisme” (KROON en VAN DER PLANK, 1937) en „onvoldoende ontwikkeling der horens” (GOTINK, DE GROOT en STEGENGA, 1955), zijn erfelijke anomalieën van tot de epidermis behorende weefsels.

Al deze afwijkingen zijn reeds bij de geboorte aanwezig en het erfelijke karakter der aandoeningen is dan ook vroegtijdig onderkend.

Nadat de aandoeningen aan mond en klauwen bij een twaalfstal kalveren waren geconstateerd, viel bij het noteren van de ouders der aangetaste dieren – die alle tot het roodbonte Maas-Rijn-IJssel veeslag behoorden – direct de grote verwantschap der vaders op. Deze stamden namelijk alle af van de stier EF (blz. 55 en 56). Er waren dus voldoende redenen om na te gaan, of deze mond- en klauwgebreken op een erfelijke afwijking konden berusten. In verband met de ervaring dat deze aandoeningen bij alle kalveren tot de dood voerden en de ouders fenotypisch normaal waren, lag het voor de hand dat – zo hier erfelijke factoren in het spel waren – een recessieve overerving plaatsvond en dat dus zowel bij de vaders als bij de moeders van deze dieren in de chromosomen van zaadcel en eicel één of meer afwijkende genen aanwezig moesten zijn.

Voor de resultaten van dit onderzoek zij verwezen naar afdeling C, blz. 53.

III. DIFFERENTIAALDIAGNOSE

1. BOOSAARDIGE CATARRAALKOORTS

Een virusziekte – hier uit differentieeldiagnostisch oogpunt vermeldenswaard – is de boosaardige catarraalkoorts van het rund. Deze ziekte, die vooral bij het jonge dier voorkomt, tast namelijk niet alleen de slijmvliezen van ogen, mond en ademhalingswegen aan, maar in ernstig verlopende gevallen het verhoornde epitheel van de dorsale tongvlakte en een enkele maal ook het epitheel van de tussenklauwspleet en van de kroonranden der klauwen. De dieren zijn dan steeds ernstig ziek, hebben vaak een hoge temperatuur (tot 42 °C) en maken een suffe indruk. Het slijmvlies van wangen, verhemelte en lippen is dan met een necrotische epitheellaag bedekt. De dieren speeksel en dit speeksel is vermengd met afgestoten necrotisch materiaal. Wanneer dit beslag verwijderd is, ziet men in het slijmvlies een groot aantal erosies. Uit de neusopeningen komt een stinkende purulente, necrotische massa van afgestoten neusslijmvliesweefsel. Een conjunctivitis en scleritis is vaak aanwezig, waarbij zich soms ook een iridocyclitis ontwikkelt. De cornea wordt daarbij troebel. Die gevallen, waarbij epitheeldefecten in de tussenklauwspleet en aan de kroonranden ontstaan, kunnen gelijkenis vertonen met het door mij beschreven ziektebeeld.

Bij deze boosaardige catarraalkoorts treedt vaak ontsteking op van het slijmvlies van larynx, trachea en bronchiën. Hierbij ontstaan dan soms ernstige necrotische processen, die zich ook in lebmaag, darmen en urinewegen kunnen ontwikkelen. Deze processen werden echter bij de door mij onderzochte kalveren nooit gevonden. Wel werden enkele malen epitheeldefecten in de pens en eenmaal in de netmaag en de boekmaag aangetroffen.

Het ziektebeeld van boosaardige catarraalkoorts verschilt van dat der door mij onderzochte kalveren op de volgende punten:

1. De aangetaste dieren waren aanvankelijk nooit ernstig algemeen ziek.
2. De processen aan de klauwen zijn bij boosaardige catarraalkoorts slechts van zeer geringe omvang.
3. Iridocyclitis werd bij de kalveren nooit waargenomen.
4. Het slijmvlies van larynx, trachea en bronchiën was bij de dieren niet aangetast.
5. Het uitgebreid voorkomen van diepe necrotische processen in darmen en lebmaag is bij de aangetaste kalveren niet waargenomen.

2. MUCOSAL DISEASE

Eenmaal werd mij een kalf van een jaar oud getoond met mondslijmvliesdefecten en kleine epitheeldefecten in de tussenklauwspleet en aan de kroonranden. Verondersteld werd dat dit dier aan dezelfde aandoening leed als de door mij onderzochte. Het was ernstig ziek, liep stijf en pijnlijk, speekselde heftig en nam geen voedsel op. Het slijmvlies van lippen, wangen, harde verhemelte en ventrale vlakte van de tong vertoonde een groot aantal erosies. Daar de toestand van het dier snel verslechterde, mede doordat het een heftige diarree had en dehydratie optrad, werd het geslacht. In

de pens en de oesophagus werd een groot aantal necrotische haardjes in het slijmvlies waargenomen. In de lebmaag en de dikke darm werden necrosehaarden gevonden ter grootte van een erwt.

Gezien het ziekteverloop en de pathologisch-anatomische bevindingen was het niet waarschijnlijk dat hier dezelfde aandoening in het spel was. De aandoeningen zijn later door mij nog meerdere malen bij jonge runderen waargenomen. Ze behoren waarschijnlijk tot het complex van ziektesymptomen door OLAFSON (1946) het eerst beschreven, welke nu bekend staat onder de naam *Mucosal disease*. De laatste jaren zijn hierover in de Amerikaanse literatuur een groot aantal publikaties verschenen. De auteurs vermelden laesies van het slijmvlies van het verhemelte, de wangen, de lippen en de ventrale tongvlakte (SCHROEDER, 1954; MCINTYRE, 1954; SWEPE, 1956), erosies in het slijmvlies van de oesophagus, de lebmaag en het ileum. Ook van kreupelheid met epitheeldefecten in de tussenklauwspleet en aan de kroonranden wordt melding gemaakt (PITCHARD, 1956; HOAG, 1956). De beide laatstgenoemde onderzoekers vermelden ook ernstige dehydratie bij de aangetaste dieren. Door RAMSEY (1957) zijn ook epitheeldefecten op de dorsale tongvlakte waargenomen. De ziekte treedt alleen op bij jonge dieren. Jaarlingen zijn gevoeliger dan tweejarige runderen (BROWN, 1957).

Mucosal disease verschilt van de hiervoor beschreven aandoening bij Maas-Rijn-IJssel kalveren in de volgende opzichten:

1. De runderen met mucosal disease zijn steeds ernstig algemeen ziek.
2. De mondslijmvliesdefecten zijn klein en voor zover klauwprocessen voorkomen zijn deze altijd zeer gering in omvang.
3. Bij mucosal disease komen vaak uitgebreide processen in de oesophagus en de intestini voor. Hierbij ontwikkelt zich dan een heftige diarree.
4. Het sterftepercentage van runderen met mucosal disease is slechts gering.

3. BLUETONGUE

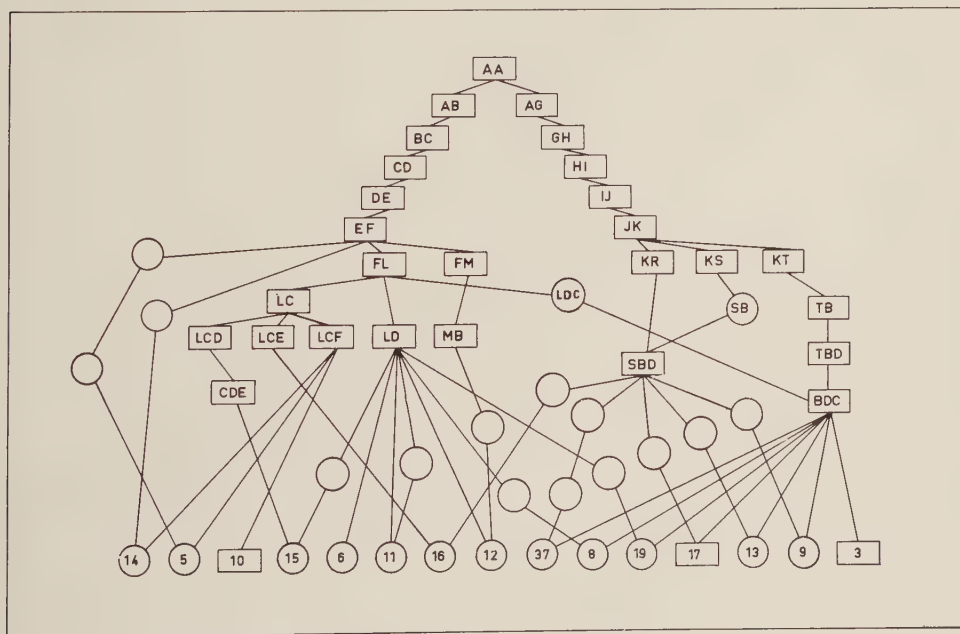
Deze infectieziekte bij herkauwers wordt veroorzaakt door een virus. Het schaap is het gevoeligst voor de ziekte, waarbij zich – nadat eerst een periode van heftige koorts optreedt – een ulcerreuse stomatitis ontwikkelt, vergezeld van een oedemateuze zwelling van de tong, die cyanotisch van kleur wordt. De ulcera's ontstaan vooral op het tandvlees, de binnenkant van de lippen en op de dorsale vlakte van de punt en de wrong van de tong. Soms ontwikkelt zich na enige dagen een ontsteking in de tussenklauwspleet en aan de kroonranden. Het epitheel laat los en in enkele gevallen treedt zelfs exungulatie op. In 1933 is deze ziekte in Afrika ook bij runderen waargenomen door BERKER, DE KOCK en QUINLAN. Bij het rund verdwijnt meestal de koorts bij het manifest worden der uitwendige symptomen. De cyanotische kleur van de tong, zoals die bij het schaap wordt waargenomen, ontstaat bij het rund zelden. De ulcerreuse stomatitis en de processen van de kroonrand- en tussenklauwepidermis, welke ook bij het rund soms tot exungulatie kunnen leiden, ontwikkelen zich alleen bij de typische vorm. Bij het rund komt echter veel meer de atypische vorm voor. Hierbij ontstaat koorts, waarna een ontsteking van de slijmvliesen optreedt. Meestal beperkt zich deze ontsteking tot het tonglijmvlies. De dieren genezen na enkele dagen (VERGE, 1957).

C. GENETISCHE ASPECTEN

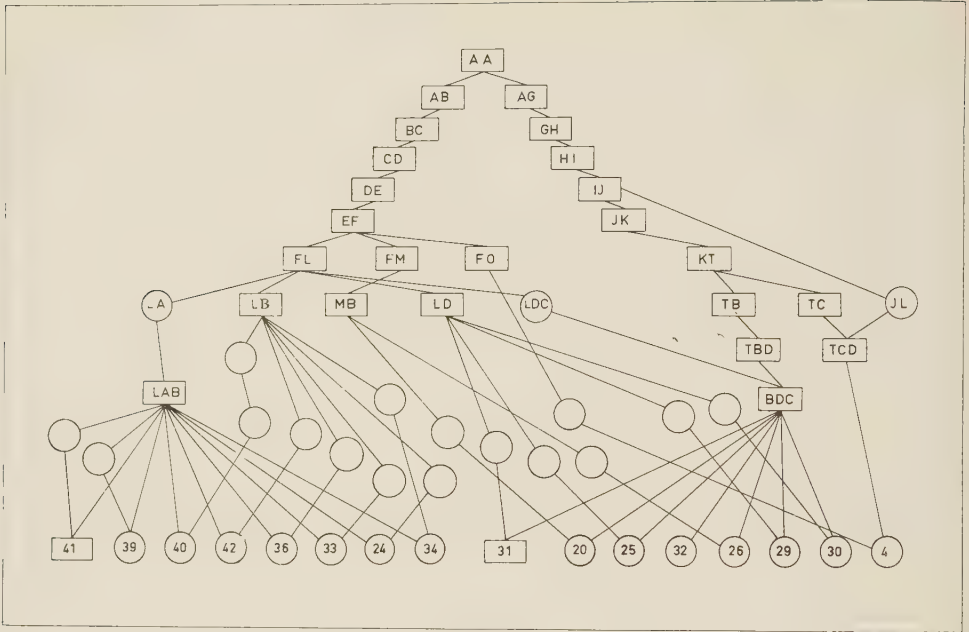
I. AFSTAMMINGSGEGEVENS

Van 42 aangetaste kalveren werd de afstamming nagegaan. Bij 37 kon deze zowel van vaders- als van moederszijde worden opgespoord, bij 5 alleen van vaderszijde. In de drie volgende afstammingsschema's stellen de nummers 1 tot en met 42 de aangetaste kalveren voor. De genummerde cirkeltjes hebben betrekking op de aangetaste vrouwelijke, de rechthoekjes op de aangetaste mannelijke dieren. Van ieder genummerd rechthoekje en cirkeltje gaan twee lijnen uit, één naar een blanco cirkeltje, dat de moeder, en één naar een van letters voorzien rechthoekje, dat de vader van het aangetaste dier aangeeft. De ouders gaan in hun afstamming terug op twee stieren, namelijk EF en JK, welke geboren zijn respectievelijk in 1943 en 1941. De vaders der 42 kalveren stammen in 24 gevallen af van de stier EF of van diens mannelijke nakomelingen, in 17 gevallen was de vader de stier BDC, die van moeders zijde van de stier EF en via de vaderlijn van de stier JK afstamde. Bij één kalf liep de afstamming van de vader TCD alleen naar de stier JK. Van de 37 bekende moeders der aangetaste kalveren stamden 32 af van de stier EF of van diens mannelijke nakomelingen en 5 van de stier SBD, wiens afstamming via meerdere wegen terugvoert naar de stier JK. De beide stieren EF en JK stammen via meerdere – in de schema's niet nader aangegeven – lijnen van de gemeenschappelijke voorvader AA af, welke in 1919 is geboren. Deze stier AA is bovendien de enige waarvan *alle* aangetaste kalveren zowel van vaders als van moeders zijde via een groot aantal lijnen afstammen.

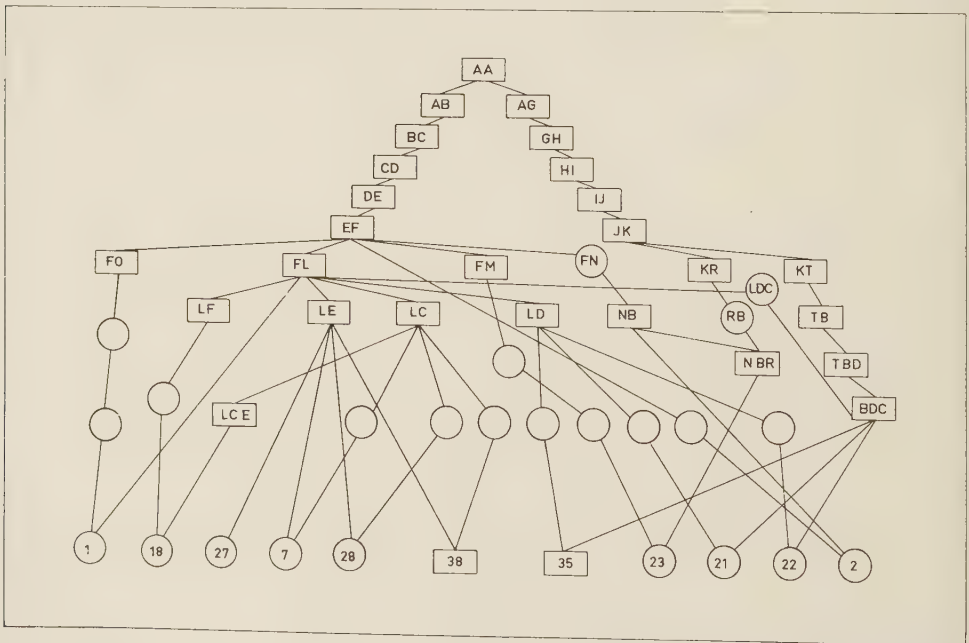
AFSTAMMINGSSCHEMA 1. *Partial pedigree file 1.*



AFSTAMMINGSSCHEMA 2. *Partial pedigree file 2.*



AFSTAMMINGSSCHEMA 3. *Partial pedigree file 3.*



Op grond van deze bevindingen en de reeds in deel B (blz. 15) beschreven negatieve resultaten met betrekking tot verschillende mogelijke ziekteoorzaken, lijkt het zeer waarschijnlijk dat de gesignaleerde mond- en klauwaandoeningen erfelijk zijn en een abnormaal genpatroon reeds aanwezig was bij de stier AA.

Wie nu van een groot aantal willekeurige Maas-Rijn-IJssel-runderen, in het zuiden van het land gefokt, de afstamming nagaat, komt tot de conclusie dat deze in zeer vele gevallen terugvoert tot de stier AA. Deze heeft namelijk een aantal zonen en dochters gegeven, die zijn genotype sterk over Brabant en Limburg hebben verspreid. De mogelijkheid bestaat derhalve, dat het feit, dat alle aangetaste kalveren van de beide stieren EF en JK afstammen, op een toevalligheid berust, daar immers het aantal onderzochte gevallen slechts betrekkelijk gering is.

II. HET ERFELIJK KARAKTER VAN HET GEBREK

Om te bepalen, of de groep der 42 onderzochte kalveren ten opzichte van andere Maas-Rijn-IJssel-kalveren – in dezelfde streek en in dezelfde tijd gefokt – qua afstamming een bijzondere positie inneemt, werden de stambomen nagegaan van 15 willekeurige gezonde kalveren, geboren in dezelfde tijd als de aangetaste dieren en afkomstig van de bedrijven waar de eerste 15 aangetaste waren geboren; dit laatste om een eventuele milieufactor uit te schakelen. Dit vijftiental aangetaste kalveren bestaat uit de eerste 15 door mij onderzochte ziektegevallen en is dus een willekeurig gekozen groep, die we aanduiden met a; de 15 gezonde dieren met b. Van beide groepen kalveren kunnen we nu voor ieder dier de graad van verwantschap met de stamvader AA berekenen. Deze kan uitgedrukt worden in de directe verwantschapscoëfficiënt, het getal dat de kans aangeeft, dat een individu heeft om dezelfde genen te bezitten als de in aanmerking komende voorouder. In tabel 3 op blz. 59 geven VP_a en VP_b de verwantschapscoëfficiënten aan – uitgedrukt in procenten – van respectievelijk de aangetaste kalveren en de te vergelijken groep willekeurig gekozen gezonde dieren. Van groep a is het gemiddelde verwantschapspercentage $M_a = \frac{49,22}{15} = 3,28\%$. Van groep

b is dit $M_b = \frac{23,61}{15} = 1,57\%$. Drukten deze percentages de gemiddelde verwantschapsgraad uit van *alle* kalveren die door de beschreven aandoening getroffen waren en van *alle* in dezelfde tijd en in dezelfde streek geboren niet aangetaste dieren, dan mocht men uit het verschil der gevonden getallen besluiten, dat de aandoening verband houdt met de afstamming. Waar het hier slechts kleine groepen betreft, mag deze conclusie niet zonder meer getrokken worden, aangezien het verschil in verwantschapspercentage op een toevalligheid kan berusten. De volgende statistische berekening stelt ons echter in staat, uit deze kleine groepen toch conclusies te trekken. Van belang bij deze berekening is namelijk de standaardafwijking of standaarddeviatie (σ) van deze reeksen verwantschapspercentages.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (\text{deviaties})^2}{n-1}}$$

De deviaties en de kwadraten der deviaties zijn genoteerd respectievelijk in de kolommen 2 en 3 voor groep a en 5 en 6 voor groep b (tabel 3, blz. 59).

Bij de gevonden waarden is

$$\sigma_a^2 = \frac{28,85}{15-1} = 2,06 \text{ en } \sigma_b^2 = \frac{25,61}{15-1} = 1,83.$$

Bij deze statistische berekeningen speelt de standaardafwijking van het gemiddelde of de middelbare fout (m) een rol.

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}.$$

TABEL 3. De betekenis van de verschillen tussen de gemiddelde verwantschapsgraad der aangetaste (a) en niet-aangetaste dieren (b) met de gemeenschappelijke voorvader AA.

Volgnr.	1	2	3	4	5	6
	VPa %	Da	Da ²	VPb %	Db	Db ²
1	2,00	— 1,28	1,64	0,97	— 0,60	0,36
2	3,00	— 0,28	0,08	1,05	— 0,52	0,27
3	2,24	— 1,04	1,08	0,78	— 0,79	0,62
4	4,59	+ 1,31	1,72	4,20	+ 2,63	6,92
5	2,63	— 0,65	0,42	1,22	— 0,35	0,12
6	2,83	— 0,45	0,20	0,78	— 0,79	0,62
7	3,36	+ 0,08	0,01	2,30	+ 0,73	0,53
8	2,00	— 1,28	1,64	3,90	+ 2,33	5,43
9	2,10	— 1,18	1,39	2,90	+ 1,33	1,77
10	2,00	— 1,28	1,64	0,00	— 1,57	2,46
11	4,10	+ 0,82	0,67	0,96	— 0,61	0,37
12	2,37	— 0,91	0,83	1,46	— 0,11	0,01
13	5,46	+ 2,18	4,75	0,00	— 1,57	2,46
14	3,71	+ 0,43	0,18	0,19	— 1,38	1,90
15	6,83	+ 3,55	12,60	2,90	+ 1,33	1,77
	49,22		28,85	23,61		25,61

$$M_a = 3,28$$

$$M_b = 1,57$$

$$\sigma_a^2 = \frac{28,85}{14} = 2,06$$

$$\sigma_b^2 = \frac{25,61}{14} = 1,83$$

$$m_a^2 = \frac{2,06}{15} = 0,137$$

$$m_b^2 = \frac{1,83}{15} = 0,122$$

$$M_{\text{diff.}} = d = 3,28 - 1,57 = 1,71$$

$$m_{\text{diff.}} = \sqrt{0,137 + 0,122} = \sqrt{0,259} = 0,51$$

$$t = \frac{1,71}{0,51} = 3,353 \quad P < 0,01$$

TABEL 3. The significance of the difference between the average degree of relationship of the affected (a) and not affected animals (b) to the common ancestor AA.

In het onderhavige geval is

$$m_a^2 = \frac{2,06}{15} = 0,137 \text{ en } m_b^2 = \frac{1,83}{15} = 0,122.$$

Bij het vergelijken van de gemiddelden der twee getallenreeksen is gebruik gemaakt van de t-toets van Fisher.

$$t = \frac{M_d}{m_d} = \frac{3,28 - 1,57}{\sqrt{0,137 + 0,122}} = \frac{1,71}{0,51} = 3,353.$$

Het verschil M_d kan toevallig zijn ontstaan. Hoe groter echter dit verschil, des te kleiner de waarschijnlijkheid dat het een toevallig verschil is. Maar ook geldt, dat hoe groter de strooiing σ binnen de groepen is, des te grotere toevallige verschillen we kunnen verwachten en des te groter m_d is. Dus t is de waarde van het verschil M_d , gemeten aan de strooiing m_d . Hoe groter t , des te kleiner de waarschijnlijkheid (P) dat het verschil M_d toevallig is. Deze P vinden we in de t -tabel van Fisher bij het passende aantal vrijheidsgraden ($n-2$). Als $P < 0,05$ is, wordt het verschil niet meer als toevallig geaccepteerd. We hebben dan minder dan 5 % kans op een even groot of groter toevallig verschil. In onze berekening vinden we bij het passeren van $30 - 2 = 28$ vrijheidsgraden $P < 0,01$. De kans op een even groot of groter toevallig verschil is hier minder dan 1 %, een zeer significant verschil.

Uitgegaan wordt van de hypothese, dat het voorkomen der aandoening bij de aangetaste kalveren verband houdt met een nauwe verwantschap met stier AA. Aangezien deze door vele zonen echter grote invloed gehad heeft op de fokkerij in het gebied waar deze aandoeningen worden geconstateerd, is het mogelijk dat de verwantschap van de aangetaste kalveren met stier AA niet groter is dan die van een willekeurig aantal – onder ongeveer dezelfde omstandigheden opgefokte – niet aangetaste dieren. Berekend werd nu, dat de verwantschap van een onder ongeveer dezelfde omstandigheden opgefokte groep niet aangetaste kalveren met de stier AA zeer significant kleiner was dan die der aangetaste kalveren. De gestelde hypothese, dat het optreden van dit gebrek verband houdt met een bijzondere verwantschap met stier AA en derhalve erfelijk bepaald is, vindt dus steun in dit zeer significante verschil.

Het uiteindelijke bewijs dat hier een erfelijk bepaald gebrek aanwezig is, wordt echter alleen geleverd door de wijze van overerving aan te tonen. Dit zal in het volgende hoofdstuk plaatsvinden.

III. DE WIJZE VAN OVERERVING

Indien een kenmerk op één enkel recessief gen berust, is 50 % van de nakomelingen heterozygoot voor dit kenmerk, indien zij geboren worden uit homozygoot normale moeders en heterozygote vaders of omgekeerd. Wanneer van al deze nakomelingen de vrouwelijke individuen bevrucht worden door een vader die eveneens heterozygoot is voor dit kenmerk, dan is $\frac{1}{4}$ deel van de nakomelingen der heterozygote moeders hiervoor homozygoot. Van alle nakomelingen is dus $\frac{1}{8}$ deel voor deze aandoening homozygoot.

Een manier om na te gaan of een erfelijke aandoening op één enkel gen berust, is dochters van een vader door deze vader te laten bevruchten. Een achtste gedeelte van het aantal nakomelingen uit deze vader-dochter-kruising geboren is afwijkend, indien de vader heterozygoot is voor een recessieve afwijking welke monofactoriëel vererft, uitgaande van de veronderstelling dat de moeders der dochters homozygoot normaal zijn. Het aantal vader-dochter-paringen, dat minimaal moet worden toegepast om na te gaan of een erfelijk kenmerk recessief monofactoriëel is, zou dus theoretisch acht zijn. Daar het hier echter een gebrek betreft dat eerst enige maanden na de geboorte zichtbaar wordt – een leeftijd waarop vrijwel alle mannelijke nakomelingen geslacht zijn – dient dit aantal te worden verdubbeld. En ook dit aantal van 16 stuks is niet toereikend, daar in de praktijk blijkt dat veel nakomelingen – hetzij door verkoop der moederdieren, door verwerpen of door sterfte na of tijdens de partus – niet te registreren zijn. Om deze reden moet men dit aantal nogmaals minstens verdubbelen. Wil men derhalve een verhouding vinden van 4 afwijkende op 28 normale vaarskalveren, dan zijn hiervoor zeker 128 vader-dochter-paringen nodig. Daar van de zijde der veehouders meestal grote bezwaren bestaan tegen het doen toepassen van deze vader-dochter-kruisingen en bovendien in het onderhavige geval het resultaat pas 21 maanden na de laatste vader-dochter-kruising valt te constateren – namelijk 9 maanden draagtijd en 12 maanden voor de controle op het al dan niet ontstaan der aandoening – levert deze methode in de praktijk de grootste moeilijkheden op.

We hebben daarom een andere weg ingeslagen. Het station voor kunstmatige inseminatie te L., dat zijn werkgebied heeft in een streek waar de betreffende aandoening regelmatig werd waargenomen, beschikte over twee stieren, die meerdere kalveren hadden verwekt welke dit gebrek vertoonden. Van de ene stier (LD) werd hier reeds sperma gebruikt van maart 1951 af, van de andere (BDC) van november 1953 af. Hierdoor was het mogelijk een aantal inseminaties te registreren uit het kaartsysteem van dit K.I.-centrum, waarbij de nakomelingen van stier LD geïnsemineerd waren met sperma van stier BDC. Over de inseminatiejaren 1954, 1955 en 1956 konden als resultaat van deze bevruchtingen 85 nakomelingen worden geregistreerd. Daar op 70 % der inseminatiekaarten de vaders der moeders niet vermeld waren, werd hierdoor ongewild bereikt, dat een willekeurige groep kalveren van de gezochte afstamming werd verkregen. Van deze 85 nakomelingen waren 44 stierkalveren, één tweeling bestaande uit een mannelijk en een vrouwelijk kalf (welke beide als nuchter kalf werden geslacht) en 39 vaarskalveren.

Het lot van deze laatste werd nu nagegaan. Bij een bezoek aan de bedrijven waar ze geboren waren, bleken er 7 kort na de partus te zijn gestorven. Van één was het vaderschap dubieus door meermalige inseminatie met sperma van verschillende stieren. Bij het vergelijken van de resterende 31 vaarskalveren met de lijst van de mij bekende aangetaste dieren, kon reeds direct bij drie stuks worden geconstateerd dat zij hadden geleden aan tong- en klauwaandoeningen. Dit waren de nummers 8, 19 en 22 der aangetaste kalveren (zie blz. 55 en 56). Omtrent een vierde kalf deelde de eigenaar mij mede, dat het op een leeftijd van 11 maanden aan een handelaar in wrak vee was verkocht, omdat de hoornschoentjes afvielen en het dier moeilijk at, zodat ook dit aan de aandoening in kwestie moet hebben geleden. Van de resterende 27 kalveren waren er ten tijde van het onderzoek nog 23 in leven. De meeste hiervan zijn nu drachtig, of hebben reeds gekalfd. Vier zijn op een leeftijd variërend van 20 tot 24 maanden geslacht (drie na aan wrang te hebben geleden, één omdat het na herhaalde malen insemineren niet drachtig bleek te zijn).

Hieruit blijkt derhalve, dat van de 31 dieren die uiteindelijk voor onderzoek overbleven, er 4 aan de aandoening hadden geleden. Het aantal niet aangetaste kalveren verhiel zich tot het aantal aangetaste als 27:4. Deze verhouding staat dus zeer dicht bij de door ons berekende, nl. 28:4, welke verhouding te verwachten is bij monofactoriële overerving uitgaande van de veronderstelling dat de grootmoeders van moederszijde homozygoot normaal waren.

Of de gevonden en de verwachte getsalverhouding met elkaar in overeenstemming zijn, is variabiliteits-statistisch te berekenen met de χ^2 formule van PEARSON. PEARSON noemt χ^2 de som van de kwadraten der verschillen tussen de gevonden en de theoretische waarde, gedeeld door de theoretische waarde.

De algemene formule luidt:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O-E)^2}{E}.$$

O is de waargenomen, E is de verwachte getsalverhouding.

In dit geval is $E = 27,125:3,875$ en $O = 27:4$.

$$\begin{aligned}\chi^2 &= \frac{(27 - 27,125)^2}{27,125} + \frac{(4 - 3,875)^2}{3,875} = \\ &= \frac{-(0,125)^2}{27,125} + \frac{(0,125)^2}{3,875} = 0,000606 + 0,004092 = 0,0047.\end{aligned}$$

Uit een tabel voor χ^2 is de waarschijnlijkheid (P) af te leiden, dat de gevonden waarde met de theoretisch verwachte verhouding overeenkomt. Voor $\chi^2 = 0,0047$ en één vrijheidsgraad is $P = 0,96$. Dit is een zeer hoge waarde, die aantoont dat de gevonden en de verwachte getsalverhouding elkaar dicht benaderen. De gevonden afwijking mogen we wel als toevallig accepteren. Hiermede is derhalve de mogelijkheid aangetoond, dat deze aandoening op een enkelvoudig recessief gen berust.

Bij onze berekening zijn we van de veronderstelling uitgegaan, dat de grootmoeders der kalveren van moeders kant alle homozygoot normaal waren. Indien echter deze

grootmoeders alle heterozygoot zouden zijn voor de erfelijke afwijking, dan waren $2/3$ van haar dochters heterozygoot. (De homozygoot afwijkende kalveren komen namelijk niet voor de fokkerij in aanmerking). Deze dochters, gekruist met een heterozygote vader, geven dan nakomelingen waarvan $\frac{1}{6}$ deel afwijkingen zou gaan vertonen. Met de χ^2 methode van Pearson kunnen we nu wederom trachten te weten te komen of de verhouding één afwijkend tegen vijf normaal, of één afwijkend tegen 7 normaal, past bij de gevonden verhouding 4 afwijkend tegen 27 normaal.

Bij 31 kalveren was de gevonden verhouding normaal:abnormaal gelijk aan 27:4. Waren alle grootmoeders van moederszijde heterozygoot, dan was de theoretische verhouding 25,839:5,167. Waren de grootmoeders homozygoot normaal, dan was de theoretische verhouding 27,125:3,875.

De χ^2 voor het geval dat de grootmoeders homozygoot normaal zijn is:

$$\chi^2_{1/8} = \frac{(-0,125)^2}{3,875} + \frac{0,125^2}{27,125} = 0,004 + 0,001 = 0,005.$$

Bij het aantal vrijheidsgraden $1 = P_{\frac{1}{8}} = >0,90$

De χ^2 voor het geval dat de grootmoeders heterozygoot zijn is:

$$\chi^2_{1/6} = \frac{1,167^2}{5,167} + \frac{(-1,167)^2}{25,833} = 0,264 + 0,053 = 0,137.$$

Bij het aantal vrijheidsgraden $1 = P_{\frac{1}{6}} = >0,50$.

Hieruit blijkt, dat zowel de verhouding 1 op 6 als 1 op 8 afwijkend past bij de gevonden verhouding 4 op 31 afwijkend. In dit geval is het aantal waarnemingen (31) te klein om er uit te kunnen afleiden, of de grootmoeders van moeders zijde voor deze aandoening waren: *a.* alle heterozygoot normaal dan wel homozygoot normaal, *b.* gemengd gedeeltelijk homozygoot normaal en overigens heterozygoot normaal. Bij de bestudering van de kwartierstaten der grootmoeders bleken enkele wel in aanmerking te kunnen komen voor heterozygotie, terwijl andere vermoedelijk homozygoot normaal waren. Stelt men het percentage grootmoeders dat homozygoot normaal voor deze aandoening is op x , dan is het percentage heterozygote grootmoeders $1 - x$. We verwachten dan $\frac{1}{8}x + \frac{1}{6}(1-x)$ afwijkende kalveren als nakomelingen van deze grootmoeders. We hebben gevonden 4/31 afwijkende nakomelingen. Derhalve is:

$$1/8x + 1/6(1-x) = 4/31 \text{ en is } x = 0,9 \quad 1 - x = 0,1$$

We zien dus, dat 90 % der grootmoeders homozygoot normaal is en 10 % heterozygoot voor de afwijking. Deze groep grootmoeders vertegenwoordigt een willekeurige groep van het Maas-Rijn-IJssel rund in Brabant en Limburg. De verhouding 90 % homozygoot normaal en 10 % heterozygoot afwijkend geldt derhalve ook voor de Maas-Rijn-IJssel stieren in dit gebied. In deze populatie komt dus een AA-fractie voor van 0,9 en een Aa-fractie van 0,1. De genenverhouding A:a in deze populatie is dus $A = 2 \times 0,9 + 1 \times 0,1 = 1,9$ en $a = 0,1$.

A:a = 0,95:0,05. In de volgende generatie verenigen zich A-genen met A, A met a en a met a, voor te stellen door $(A + a)^2$. $AA + 2 Aa + aa = (0,95 + 0,05)^2$. Dus $aa = 0,0025 = \frac{1}{4} \%$.

Volgens deze berekening moet dus $\frac{1}{4}$ % der kalveren in de hier besproken populatie homozygoot afwijkend voor de aandoening geboren worden.

Wanneer nu nog eens etappes-gewijs de resultaten van het onderzoek uit dit hoofdstuk worden samengevat, dan komt men tot het volgende overzicht.

Bij het bestuderen van de kwartierstaten bleek al spoedig een grote verwantschap tussen de aangetaste kalveren te bestaan. Op grond hiervan werd vermoed, dat de defecten aan het mondepitheel, het epitheel van de digestietractus en de hoornige klauwdelen op een erfelijke grondslag berustten. Dit vermoeden werd versterkt door het significant verschil dat bleek te bestaan tussen de verwantschapscoëfficiënten van de aangetaste kalveren en die van de controlegroep met de stamvader AA, die in het trefpunt staat van de afstammingslijnen waarlangs een overerving kon plaats hebben.

Ten slotte kon bij een groep kalveren de erfelijke aanleg voor het gebrek worden aangetoond. Deze groep kalveren was geboren uit de nakomelingschap van twee stieren, die beide kalveren hadden verwekt die aan de aandoeningen waren gestorven. De ene stier (BDC) had de dochters van de andere stier (LD) bevrucht. Uit de verhouding van het percentage normaal gebleven kalveren ten opzichte van dat der aan deze aandoening gesucombeerde kon de erfelijkheid van het gebrek worden geconcludeerd. Op grond van de gevonden verhouding mocht een monofactoriële recessieve overerving worden aangenomen.

Dit erfelijk lijden, dat letaal is, komt zowel bij mannelijke als vrouwelijke dieren voor en is derhalve onafhankelijk van het geslacht. De oorzaak is waarschijnlijk gelegen in een autosomale gen-mutatie.

Bij het geven van een naam aan deze erfelijk bepaalde aandoening acht ik de min of meer voor de hand liggende betiteling „Pseudo mond- en klauwzeer”, te moeten ontraden, daar deze naam reeds gebruikt wordt voor „Bluetongue disease” bij het rund (HUTYRA, MAREK en MANNINGER). Bovendien zou hij in veehouderskringen verwarring stichten met het besmettelijk mond- en klauwzeer. Bij de benaming „Erfelijk mond- en klauwgebrek” zal dit in mindere mate het geval zijn. Naar analogie van de erfelijke gebreken *Epitheliogenesis imperfecta linguae bovis* (DE GROOT, 1942) en *Epitheliogenesis imperfecta neonatorum bovis* (HADLEY, 1927), ware dit gebrek voor internationaal gebruik te betitelen als *Keratogenesis imperfecta hereditaria bovina*.

IV. ALGEMENE BESCHOUWING

Opmerkelijk bij dit erfelijk gebrek is het samengaan van processen aan klauwen en digestietractus, welke combinatie ook bij andere ziekten wordt aangetroffen. Misschien laat zich dit samengaan verklaren, doordat de ontwikkeling van dikke, hoornvormende epitheliën van mond, tong, klauwen en voormagen door hetzelfde agens beheerst wordt, welk agens mogelijk door het stratum germinativum zelf gevormd wordt. Het aangrijpingspunt van verschillende aandoeningen, zoals mond- en klauwzeer, blue-tongue, mucosal disease, boosaardige catarraalkoorts, vitamine A-gebrek, hypervitaminose A, is dan wellicht in dit agens gelegen. Zo bezien is deze erfelijke aandoening een deficiëntieziekte, ontstaan door een erfelijk niet meer of onvoldoende produceren van dit agens (MIRSKY, 1953; BEARN, 1956; HIRSCHFELD, 1958).

Of de ontstane plaatselijke processen op de dorsale tongvlakte en de dikkere hoornlagen van tandeloze mondrand en verhemelte bij de door mij onderzochte dieren ook plaatselijk blijven, of dat deze zich ten slotte over het gehele hoornvormende epitheel zouden uitbreiden, is moeilijk te bepalen. Immers het einde van de ontwikkeling dezer processen is door het vroegtijdig succomberen van het aangetaste dier niet vast te stellen en bovendien doen secundaire infecties de processen van aspect veranderen. Toch lijkt het aannemelijk dat, indien het getroffen dier in leven gehouden zou kunnen worden, deze processen het gehele hoornvormende epitheel zouden aantasten. Bij een stormachtig verloop werd namelijk enige malen verval van het gehele epitheel van de dorsale tongvlakte tot aan de epiglottis aangetroffen. Opmerkelijk is, dat de processen van verval van het tongepitheel steeds het eerst optreden aan de uiterste tongpunten en op de overgang van tongpunt naar tonglichaam. De vaak treffende gelijkenis in vorm, grootte en plaats dezer processen doet de vraag rijzen, of deze predilectieplaatsen genetisch bepaald worden, of dat de processen op die plaatsen door een grotere actie van die tongdelen bij het eten, herkauwen en drinken ontstaan.

De processen aan de klauwen, waarvan de eerste symptomen altijd aan de kroonranden en een enkele maal in de tussenklauwspleet werden waargenomen, begonnen bij de onderzochte dieren altijd aan een of beide achterbenen en eerst daarna aan een of beide voorbenen. Soms verliepen deze processen zeer acuut en verloren de dieren in enkele weken de hoornschoen van alle klauwen en tevens de hoornige delen der bijklauwen; andere gevallen verliepen meer chronisch en bleken in de loop van vele maanden slechts enkele klauwen ontschoend te zijn, terwijl aan de overige nog slechts geringe processen waren opgetreden en sommige zelfs nog geen macroscopisch waarneembare veranderingen hadden ondergaan. Toch is hierbij de indruk verkregen dat, zo deze dieren in leven konden worden gehouden, ontschoening van alle klauwen en loslaten der hoornige delen van alle bijklauwen zouden zijn opgetreden. Bij de bespreking van het microscopisch onderzoek zal hierop nader worden ingegaan.

In het werk „Erbpathologie der Landwirtschaftlichen Haustiere” (KOCH, FISCHER, SCHUMANN, 1957), worden de begrippen letale, subletale, semiletale en subvitale factoren als volgt omschreven:

Letaal noemt men een erfelijke aanleg, indien deze in homozygote toestand een zodanig ingrijpende verandering in de chromosomale erfelijke substantie veroorzaakt, dat bij het betreffende individu geen levensvatbaarheid bestaat. De dood treedt op òf tijdens het embryonale leven òf kort na de geboorte.

Subletaal zijn homozygote dragers van een letale erfelijke aanleg, die dank zij bijzondere verplegingsmaatregelen nog enige tijd in leven zijn te houden, zonder dat deze ooit de volwassen leeftijd bereiken, of zelfs tot voortplanting komen.

Semiletaal noemt men die erfelijke factoren, waarbij een uitgesproken geringere letaliteit voorkomt. Slechts een deel der dieren – homozygoot voor die bepaalde aanleg – sterft prae- of postnataal, terwijl een ander – meestal gering gedeelte – tot de volwassen leeftijd komt. HADORN (1949) rekent slechts die factoren semiletaal, waarbij minstens 50 % der homozygote dieren sterven. Hij stelt voor die factoren, waarbij minder dan 50 % sterft, subvitaal factoren te noemen.

Uit deze omschrijvingen blijkt, dat het door mij beschreven erfelijk mond- en klauwgebrek in geen dezer vier categorieën past. Subletaal is het gebrek niet, omdat geen bijzondere verplegingsmaatregelen nodig zijn om de letaliteit op een later tijdstip te doen optreden. De kalveren werden namelijk onder dezelfde gemiddelde omstandigheden opgefokt als de overige dieren in Brabant en Limburg. Ook kan hier niet van een semiletaal of subvitaal gebrek gesproken worden, omdat alle voor dit gebrek homozygote dieren sterven. We hebben hier met een volledig letaal gebrek te doen, waarvan de letaliteit optreedt tussen twee maanden en anderhalf jaar na de geboorte, terwijl het erfelijke lijden zichtbaar wordt 1 tot 12 maanden na de geboorte. Dit gebrek past ook niet in de formulering van een erfelijk gebrek, zoals die door HADORN is gegeven. Deze is namelijk van mening dat letale factoren mendelende eenheden zijn, die de dood van een individu bewerken vóórdat het de leeftijd bereikt waarop het tot voortplanting in staat is. Een stiertje van 10 tot 15 maanden is echter tot voortplanting in staat; op die leeftijd kan het erfelijke mond- en klauwgebrek zich echter nog gaan manifesteren. Dat de door deze aandoening getroffen dieren meestal aan secundaire infecties sterven, doet aan de letaliteit van het erfelijke gebrek niets af. Zelfs indien men de ontschoende klauwen steeds onder verband steriel kon houden en de dieren – wegens de mondaandoeningen – kunstmatig voedsel kon toedienen, zou men ze toch niet in leven kunnen houden. Met HADORN (1949) ben ik van mening dat de kwalificatie *subletaal* verwarring sticht en niet meer gebruikt behoort te worden. De omschrijving van het begrip „letaal erfelijk gebrek” behoeft derhalve enige wijziging in die zin, dat de dood niet alleen kan optreden vóór, tijdens of kort na de geboorte, maar op elk willekeurig tijdstip van het embryonale leven en na de geboorte.

Bij het rund zijn in vergelijking met de overige landbouwhuisdieren de meeste letale factoren bekend. Op voorstel van LERNER (1944) worden de letale factoren ten behoeve van internationaal gebruik voor de diverse diersoorten aangegeven met de letters: A voor het paard, B voor het rund, C voor het varken, D voor het schaap, E voor de kip, F voor de kalkoen, G voor de eend en H voor de duif, waarbij deze letters voorzien worden van een nummer, de volgorde aangevend waarin de letaal erfelijke gebreken het eerst beschreven zijn. Bij KOCH, FISCHER en SCHUMANN (1957) treffen we 31 letaal erfelijke gebreken aan voor het rund, waarvan het laatste dus gekenmerkt wordt door B₃₁. Dit grote aantal valt te verklaren uit het feit, dat bij het rundvee de meeste vrouwelijke nakomelingen voor de voortplanting gebruikt worden, waardoor een groot aantal recessieve factoren in de rundveestammen worden verankerd.

De oudste mij bekende gevallen der aandoeningen in kwestie dateren van 1946, in welk jaar te H. twee kalveren aan deze aandoening zijn gesuccombeerd. Wanneer men de kwartierstaten der aangetaste dieren bestudeert komt men, gelijk wij reeds opmerkten, tot de overtuiging dat de stier AA in elk geval drager van het gemuteerde gen is geweest. Deze stier is in 1919 geboren. De mogelijkheid dat hij door een vader-dochter-paring een voor deze aandoening homozygoot kalf verwekte, kon op zijn vroegst vier jaar na zijn geboorte hebben plaatsgehad; derhalve kon het defect $4\frac{1}{2}$ jaar na zijn geboorte manifest worden, dus in 1924. De kans dat in de 22 jaren tussen 1924 en 1946 dit gebrek veelvuldig zal zijn opgetreden is echter gering, omdat in die tijd het aantal malen dat verwantschapsteelt plaatsvond, veel geringer was dan in de jaren na 1945, toen door kunstmatige inseminaties een groot aantal nakomelingen van één stier gedurende meerdere jaren in een streek werd verwekt. Zo er al kalveren met dit gebrek geboren werden, dan zal dit vermoedelijk – doch ten onrechte – als mond- en klauwzeer zijn beschouwd. Dat de erfelijkheid van deze aandoening niet is opgemerkt, vindt zijn oorzaak vooral hierin, dat de symptomen niet direct bij de geboorte manifest zijn, doch eerst maanden daarna aan het licht komen, waarbij de oorzaak bij voorkeur in uitwendige factoren gezocht wordt. Nu echter in de jaren na 1946 door toepassing van kunstmatige inseminatie grotere aantallen runderen door eenzelfde stier bevrucht worden, kan door het gebruiken van meerdere stieren – die heterozygoot zijn voor een erfelijk recessief gebrek in eenzelfde K.I.-district – de situatie gunstig worden voor het aan het licht komen van deze recessief overervende eigenschap. Dit verloop heeft zich inderdaad in de K.I.-centra te L. en te S. voorgedaan, waar meerdere stieren – afstammend van de stier EF – gedurende enige jaren zijn gebruikt en waarvan er in elk centrum minstens twee heterozygoot voor het gebrek in kwestie bleken te zijn. Van deze omstandigheid werd door mij gebruik gemaakt bij het onderzoek naar de wijze van overerving van het hier besproken gebrek.

Het Rapport van de Commissie Erfelijke Gebreken (1955) wijst terecht op het belang van de toepassing van vader-dochter-paringen voor het afstammingsonderzoek. Vooral in verband met het optreden van erfelijke gebreken, die zich eerst op latere leeftijd manifesteren, is het van belang de ontwikkeling van deze kalveren gedurende geruime tijd te vervolgen. Afwijkingen, die bij deze dieren worden waargenomen, zullen zeer kritisch moeten worden gezien, daar de gegevens – door de eigenaar verstrekt – de onderzoeker vaak op een dwaalspoor brengen. Bij de meeste van de gevallen van tong- en klauwaandoeningen werden ze voor mond- en klauwzeer gehouden. In drie gevallen werd een trauma als oorzaak aangenomen. Alle gegevens over de kalveren, geboren uit de vader-dochter-paringen, behoren dus met zorg genoteerd en met elkaar vergeleken te worden.

Het uitbannen van een recessief overervend letaal gebrek uit een rundveeras levert, indien dit in alle bloedlijnen van het ras voorkomt, onoverkomelijke moeilijkheden op. Is dit gebrek slechts in twee (of misschien drie) vaderlijnen van een sterk vertakte stamboom aanwezig, zoals bij het erfelijk mond- en klauwgebrek, dan is de mogelijkheid aanwezig door een goed geleide teeltkeus deze letale factor te elimineren. K.I.-verenigingen die toch gebruik willen maken van stieren uit de vaderlijnen, waarin deze recessieve factor voorkomt, dienen speciale voorzieningen te treffen. Na een voldoende

aantal proefparingen met bekende heterozygote vrouwelijke runderen, die dan voor dit doel nauwkeurig geregistreerd dienen te worden, moeten de voor de fokkerij bestemde stieren vrij van heterozygotie blijken te zijn. (HUTT, 1946). Dit wil zeggen dat bij een erfelijk gebrek, waarvan de letaliteit reeds bij de geboorte blijkt, een beperkt aantal heterozygote of na-verwante runderen moet worden bevrucht met sperma van de te testen stier. Pas wanneer 9 maanden na de laatste inseminatie is gebleken, dat hij geen kalveren met letale gebreken heeft verwekt, mag hij definitief in gebruik genomen worden. Bij het erfelijk mond- en klauwgebrek echter is het noodzakelijk de wachttijd – wegens het eerst later aan het licht treden der symptomen – met minimaal 12 maanden te verlengen. De uitvoering zal in de praktijk wellicht op moeilijkheden stuiten, die eventueel door het toekennen van schadevergoeding aan de eigenaren der dieren kunnen worden ondervangen. Uiteraard zullen hoogwaardige vrouwelijke fokdieren voor deze proefparingen niet in aanmerking komen.

De kalveren die homozygoot voor het erfelijk mond- en klauwgebrek blijken te zijn, zullen zo spoedig mogelijk moeten worden geslacht. Immers bij het voortschrijden der processen zullen de dieren door onvoldoende voedselopname en door het optreden van secundaire infecties vermageren. Het vlees van tijdig geslachte kalveren kan, na een negatief gebleken bacteriologisch onderzoek voor de consumptie goedgekeurd worden. Ook de tong en de kop kunnen – na uitsnijden der aangetaste delen – onvoorwaardelijk voor de consumptie worden goedgekeurd.

D. EEN ORIËNTEREND HISTOLOGISCH ONDERZOEK

I. DE RUNDERKLAUW

1. HET NORMALE BEELD

De ondervoet van het rund is gespleten en bestaat uit een binnen- en een buitenklaus. Iedere klaus heeft verschillende wandvlakten. De binnenklaus heeft een mediale en een interdigitale wand, de buitenklaus een laterale en een interdigitale wand. De benige bestanddelen van de gehele ondervoet bestaan uit twee kootbenen, twee kroonbenen, twee klauwbenen en twee straalbeentjes. De klauwwand, die een epidermale vorming is, komt voor een deel in bouw overeen met de hoefwand van het paard (NÖRNER, 1886; ZIEROLD, 1910; WYSSMANN, 1902). Hij bestaat uit een hoorndeel en een lederhuid. De klauwlederhuid is een voortzetting van de huidlederhuid. We onderscheiden hieraan de zoomlederhuid (*corium limitans*), de kroonlederhuid (*corium coronarium*), de wandlederhuid (*corium parietale*), de zoollederhuid (*corium soleare*) en de lederhuid van de ballen (*corium cuneale*). De hoornschoen bestaat dienovereenkomstig uit de hoornzoom, de hoornkroon en de hoornwand, de hoornzool en de hoornige ballen. De hoornstraal, welke bij de paardehoef voorkomt, ontbreekt bij het rund.

De runderklaus verschilt in enige opzichten van de paardehoef. De zoomlederhuid is bij de runderklaus licht convex gebogen, bij de paardehoef is zij concaaf (HOHMANN, 1902). Ze is bedekt met sterk ontwikkelde papillen, welke langer zijn dan de papillen van de kroonlederhuid. Dit is bij de paardehoef juist omgekeerd (ELLENBERGER – BAUM, 1943). Als buitenste laag treffen we bij de klauwzoom een sterk ontwikkelde deklaag aan, die zich als eponychium een eind over de hoornschoen voortzet en vooral bij het kalf van een zachte consistentie is. De lederhuidpapillen zijn bedekt met de basale cellen van de klauwepidermis, namelijk het stratum cylindricum en het zich hierop bevindende stratum spinosum. De beide laatstgenoemde lagen vormen het stratum germinativum, waarin celdeling plaats heeft. Door de germinatieve cellen van de zoomlederhuid wordt het eponychium gevormd. De kroonlederhuid, die bij het rund breder is dan bij het paard, is door een groeve, de kroongroeven (zie fig. 11), van de zoomlederhuid gescheiden. Deze kroongroeven is bij het paard slechts vaag ontwikkeld. Door de cellen van het stratum germinativum van de kroonepidermis worden hoornpijpjes en tussenhoornstof gevormd. De hoornpijpjes ontstaan uit het stratum germinativum van de papillen; de tussenhoornstof wordt gevormd door het stratum germinativum, dat tussen de papillen ligt. Deze pijpjes en tussenhoornstof vormen de hoornwand, die naar beneden toe afgroeit, evenwijdig aan de wandvlakte van het klauwbeen (KROON en GALLANDAT HUET, 1943). In tegenstelling met de paardehoef ziet men uitwendig aan de hoornwand een geringe welving, een lichte wrong, waardoor de hoornwand iets dikker wordt. Het is alsof de hoornpijpjes op die plaats iets gewelfd verlopen. Deze plaats correspondeert inwendig met de overgang van de kroonlederhuidpapillen in de plaatjes van de wandlederhuid. Zoals reeds werd opgemerkt, zetten de papillen van de kroonlederhuid zich naar beneden voort. Vaak vertonen deze secundaire papilletjes of zijdelings overlanslopende lijsten. Zij gaan over in de wandlederhuidplaatjes. Deze plaatjes, vroeger vleesplaatjes genoemd, zijn

bij het rund veel fijner van bouw dan bij het paard. Ze bezitten ook geen secundaire lederhuidplaatjes (BRUHNKE, 1931). Dienovereenkomstig heeft de hoornwand alleen primaire en geen secundaire hoornplaatjes. Waar de rol en de betekenis van de bekleedende epidermiscellen van de wandlederhuid (het stratum germinativum van de wandepidermis) nog omstreken is wat een eventuele produktie van hoorn betreft, ontkomt men bij de beschouwing van de runderklauw – en vooral bij die van het kalf – niet aan de indruk, dat van hieruit inderdaad een hoornproduktie plaatsvindt, waardoor de zo juist geschetste uitwendig zichtbare wrong van de hoornwand en de uitbuiging van de hoornpijpjes verklaard zouden kunnen worden. Ook ERNST (1954) en ZIEGLER (1954) hebben argumenten gevonden voor het deelnemen van het stratum germinativum van de wandepidermis aan de hoornproduktie van de hoofwand bij het paard.

Voor het door mij verrichte histologisch onderzoek werden coupes vervaardigd en wel op de volgende wijze. Een snede werd gemaakt door de huid evenwijdig aan de hoornzoom en ongeveer $\frac{1}{4}$ cm daarboven. Een tweede snede evenwijdig aan de eerste werd gemaakt door de hoornwand. We hebben deze beide evenwijdige sneden laten doorlopen tot in de ballen van de klauw en daarna de gehele buitenliggende strook afgeprepareerd. Van de aldus verkregen weefselstrook werden door dwarsneden loodrecht op het oppervlak en in de lengterichting van de klauw (dus in de lengterichting van de papillen en plaatjes) kleine stukjes uitgesneden (verder te noemen zoomkroonpreparaten). Deze stukjes werden gefixeerd in 10 % formaline-oplossing. Met het bevriesmicrotoom werden van deze stukjes coupes gemaakt ter dikte van $15\ \mu$ (verder te noemen zoom-krooncoupes). Aanvankelijk werd getracht na insluiten in paraffine de coupes te snijden; dit leverde echter moeilijkheden op, omdat door de harde hoorndelen de coupes scheurden en versplinterden. Daar bij het bevriezen een meer homogeen harde weefselmassa ontstaat, deed zich deze moeilijkheid bij het snijden op het bevriesmicrotoom niet voor. Van ieder stukje werd één coupe gekleurd met haemaluin-eosine en één volgens de methode Weigert-Van Gieson. In iedere coupe is dus te zien een strookje huid en lederhuid, de zoomepidermis en zoomlederhuid, de kroonepidermis en kroonlederhuid en soms een strookje klauwwandepidermis en klauwwandlederhuid.

We meenden voor de bestudering van het normale beeld aan deze uitgenomen delen voldoende te hebben, vooral omdat reeds gebleken was dat de opgetreden pathologische veranderingen het eerst op deze plaats ontstonden. In figuur 11 (blz. 85) is weergegeven een coupe door de huid, zoom en kroon van een normale runderklauw. Van de klauwen van gezonde runderen van $2\frac{1}{2}$, 7 en 15 maanden werden aldus van verschillende plaatsen coupes vervaardigd om deze te vergelijken met overeenkomstige coupes van kalveren met erfelijk mond- en klauwgebrek.

2. HET AFWIJKENDE BEELD BIJ DE AANGETASTE KALVEREN

Omdat hier processen optreden die een verminderde of minderwaardige hoornproduktie veroorzaken, moesten de volgende punten nader worden gezien:

- a. Het aantal lederhuidpapillen van de zoom en de kroon.
- b. De grootte van de lederhuidpapillen.
- c. De bloedvaten van de klauwlederhuid.
- d. De cellen van het stratum germinativum.

a. *Het aantal lederhuidpapillen van de zoom en de kroon*

Daar in het gebied van de zoom en de kroon der klauwen meestal de eerste hoorn-defecten optreden, ligt de veronderstelling voor de hand, dat hier niet voldoende lederhuidpapillen aanwezig zijn. Het bekledend stratum germinativum zou dan wel in de jeugd van het kalf de benodigde hoeveelheid hoorn kunnen voortbrengen, doch bij het omvangrijker worden der klauwen niet meer bij machte zijn voldoende hoorn te blijven produceren. Daar het een zeer omvangrijk werk zou zijn, het aantal papillen van de gehele zoom- en kroonlederhuid te berekenen, werd voor de zoom volstaan met het aantal papillen per coupe te tellen. In 50 zoomkroonpreparaten van normale runderklauwen werden alle papillen (ook de secundaire), gelegen tussen huideinde en kroongroef, geteld. Het kleinste aantal was 25, het grootste 40. Het totale aantal papillen in de 50 coupes bedroeg 1564, zodat het rekenkundig gemiddelde 31,28 was. In 50 zoom-kroonpreparaten van niet-aangetaste klauwdelen van kalveren lijdend aan erfelijk mond- en klauwgebrek werden eveneens de primaire en secundaire lederhuid-papillen, gelegen tussen huideinde en de kroongroef, geteld. Het kleinste aantal was 22, het grootste 40. Het totale aantal papillen in deze 50 coupes was 1499, zodat hier het rekenkundig gemiddelde 29,98 was. De variaties in het aantal getroffen papillen zijn het gevolg van de natuurlijke variatie in het aantal papillen van de klauwzoom en bovendien van de snijrichting der coupes, welke zo goed mogelijk loodrecht op de kroonrand was geplaatst. De gevonden rekenkundige verhouding 31,28:29,98 als gemiddelde voor het aantal papillen bij normale en abnormale kroonranden toont aan, dat een beduidende afwijking in het aantal papillen bij kalveren met erfelijk mond- en klauwgebrek niet aanwezig is.

Wil men de betekenis van deze cijfers verder toetsen dan geldt hiervoor:

$$M_n = \frac{1564}{50} = 31,28$$

$$M_a = \frac{1499}{50} = 29,98$$

$$\sigma_n^2 = \frac{762}{49} = 15,55$$

$$\sigma_a^2 = \frac{691}{49} = 14,10$$

$$m_n^2 = \frac{15,55}{50} = 0,311$$

$$m_a^2 = \frac{14,10}{50} = 0,282$$

$$M_{\text{diff.}} = 31,28 - 29,98 = 0,70$$

$$m_{\text{diff.}} = \sqrt{m_n^2 + m_a^2} = \sqrt{0,593} = 0,77$$

$$t = \frac{M_{\text{diff.}}}{m_{\text{diff.}}} = \frac{0,70}{0,77} = 0,909$$

Volgens de tabel van Fischer behoort bij $t = 0,909$ en het aantal vrijheidsgraden 98 een P (probability) $> 0,10$. Hier is dus tussen het aantal zoompapillen van normale kalveren en dat van dieren met erfelijk mond- en klauwgebrek geen significant verschil aangetoond. In verband met de getelde aantallen papillen en het betrekkelijk groot aantal waarnemingen is het dan ook niet waarschijnlijk dat dit erfelijk gebrek zal berusten op een verschil in aantal zoomlederhuidpapillen, voor welks hoornproductie het bekleedend stratum germinativum zorgt.

Voor het vergelijken van het aantal papillen van de kroon bij normale kalveren en bij kalveren met erfelijk mond- en klauwgebrek, werden voor iedere groep de papillen geteld in 20 preparaten. Hierbij werd het aantal papillen in de mediaanlijn van één microscopisch gezichtsveld geteld en wel te beginnen bij de eerste papil grenzend aan de kroongroef. Het microscopisch beeld werd bekeken met een objectief 10x en een binoculair 8x. Bij de klauwen van normale runderen varieerde het aantal kroonpapillen van 16 tot 23. Het rekenkundig gemiddelde was hier 19,40. Bij niet aangetaste klauwen van runderen met erfelijk mond- en klauwgebrek varieerde dit aantal van 13 tot 23. Het rekenkundig gemiddelde was hier 18,55.

Voor de juiste beoordeling van deze cijfers kan worden vermeld dat:

$$M_n = \frac{388}{20} = 19,40$$

$$M_a = \frac{371}{20} = 18,55$$

$$\sigma_n^2 = \frac{48,80}{19} = 2,57$$

$$\sigma_a^2 = \frac{80,95}{19} = 4,26$$

$$m_n^2 = \frac{2,57}{20} = 0,1285$$

$$m_a^2 = \frac{4,26}{20} = 0,213$$

$$M_{\text{diff.}} = 19,40 - 18,55 = 0,85$$

$$m_{\text{diff.}} = \sqrt{m_n^2 + m_a^2} = \sqrt{0,3415} = 0,584$$

$$t = \frac{M_{\text{diff.}}}{m_{\text{diff.}}} = 1,46$$

In de tabel van Fischer vinden we bij $n = 38$ en $t = 1,46$ een $P > 0,10$. Deze hoge waarde van P wijst er op, dat het verschil in aantal der kroonlederhuidpapillen bij normale runderen en bij die, welke aan erfelijk mond- en klauwgebrek lijden, niet significant is. Ook hier is dus geen aanwijzing gevonden, dat de erfelijke aandoening berust op het voorkomen van een geringer aantal kroonlederhuidpapillen bij deze dieren.

b. De grootte van de lederhuidpapillen

Om een inzicht te verkrijgen in de grootte van de zoom- en kroonlederhuidpapillen werden zoom-krooncoupes vervaardigd van drie normale roodbonte runderen, die geslacht waren op een leeftijd van respectievelijk $2\frac{1}{2}$, 7 en 15 maanden. De coupes werden zo gemaakt, dat de snijrichting zo goed mogelijk loodrecht op de wand stond. Van elk kalf werden 12 coupes vervaardigd, zodat in totaal 36 metingen werden ver-

richt. Voor het meten van de lengte der zoom- en kroonpapillen werd gebruik gemaakt van een lanoscoop, een microscoop die het microscopische beeld direct op een matglazen plaat projecteert. Met behulp van een hierop bevestigde draaibare lineaal kunnen in de geprojecteerde beelden metingen worden verricht. Zoals te verwachten was, bleken de zoom- en kroonlederhuidpapillen van deze runderklauwen een lengte te hebben, welke afhankelijk is van de ontwikkeling van de klauw. Grote klauwen van oudere runderen hebben langere lederhuidpapillen dan die van jongere dieren. De gevonden lengten van de zoom- en kroonlederhuidpapillen varieerden als volgt:

Leeftijd van het rund	Lengte der zoompapillen	Lengte der kroonpapillen
2,5 maand	0,71 tot 0,93 mm	0,36 tot 0,43 mm
7 maanden	1,00 tot 1,57 mm	0,50 tot 0,79 mm
15 maanden	1,21 tot 1,57 mm	0,50 tot 0,64 mm

Deze waarden komen vrijwel overeen met die van WYSSMANN (1902). De lengte der kroonpapillen werd gemeten vlak onder de vleeszoom en is daar ongeveer tweemaal zo groot als van de meer distaal gelegen papillen. Bij 36 zoom-kroonpreparaten van een twaalfstal kalveren met erfelijk mond- en klauwgebrek werden dezelfde metingen verricht. Deze dieren werden in drie leeftijdsklassen ingedeeld, namelijk van 2,5 tot 4,5 maand, van 5,5 tot 7 maanden en één dier van 17 maanden. De gevonden lengten van de zoom- en kroonpapillen waren in deze drie leeftijdsklassen als volgt:

Leeftijd van het rund	Lengte der zoompapillen	Lengte der kroonpapillen
2,5 tot 4,5 maand	0,57 tot 1,00 mm	0,28 tot 0,50 mm
5,5 tot 7 maanden	0,79 tot 1,35 mm	0,28 tot 0,79 mm
17 maanden	1,29 tot 1,47 mm	0,57 tot 0,72 mm

De lengte van de zoom- en kroonlederhuidpapillen van de kalveren met erfelijk mond- en klauwgebrek liggen binnen de door WYSSMANN aangegeven grenzen. De deficiënte hoornvorming kan dus niet geweten worden aan een onvoldoende ontwikkeling van de lederhuidpapillen, wat een vermindering van germinatieve cellen ten gevolge zou hebben gehad.

c. De bloedvaten van de klauwlederhuid

De mogelijkheid is overwogen, dat een heriditair gebrek in het bloedvatenstelsel de oorzaak zou zijn van het ontstaan der exungulaties. Indien een onvoldoende bloedvoorziening der lederhuidpapillen en lederhuidplaatjes het gevolg zou zijn van een onvoldoende vaatvoorziening dezer delen, dan ware het mogelijk dat de voedende taak van het hierdoor in onvoldoende mate aangevoerde bloed aanvankelijk voor de vorming van de jonge, nog weinig ontwikkelde klauwwand toereikend was. Bij het uitgroeien der klauwen zou deze bloedvoorziening niet langer voldoende zijn, met als

gevolg een verval van de hoornwand. Daar echter een verval van de klauwlederhuid, nadat exungulatie was opgetreden, nooit is geconstateerd – het afslijten der zoolllederhuid door het lopen na ontschoening staat hier natuurlijk buiten – is het niet waarschijnlijk dat een onvoldoende bloedvoorziening van het stratum subpapillare en het stratum vasculosum aanwezig zou zijn. Het gaat er hier dus om iets nader te weten te komen omtrent de fijnere bloedvatvoorziening der lederhuidpapillen en lederhuidplaatjes. Om een inzicht hierin te krijgen is men op het microscopisch onderzoek aangewezen. Dit onderzoek werd verricht met een objectief 40x en binoculair 8x. Hiermede zijn 50 coupes bekeken van de zoom-kroonlederhuid van normale runderen en 50, afkomstig van kalveren met erfelijk mond- en klauwgebrek. In beide reeksen ziet men vanuit het stratum subpapillare bloedvaatjes de zoom- en kroonlederhuidpapillen binnendringen. Tot in de fijnste uitlopers der papillen vindt men bloedcapillairtjes, waarvan de wand slechts uit één platte endotheelcel bestaat. In het lumen vindt men veelal nog een rijtje bloedcellen, welke juist daarin passen. Nergens verkrijgt men de indruk dat het microscopische beeld in de lederhuidpapillen van de klauwen der aangetaste runderen een vermindering in aantal of een plaatselijk afwezig zijn van deze fijne capillairen vertoont.

Nagegaan is nog, of het aantal aan- en afvoerende arteriën respectievelijk venen, gelegen in het stratum vasculosum, in beide reeksen coupes met elkaar overeenkomt. Deze moeten nl. zowel bij de normale klauwen als bij die van dieren met erfelijk mond- en klauwgebrek ongeveer in gelijke hoeveelheid voorkomen, wil het bloedvoorzieningssysteem der papillen gelijkwaardig zijn. Voor dit onderzoek is weer gebruik gemaakt van een lanoscoop. Deze is namelijk voorzien van stelschroeven, waardoor het mogelijk is steeds een volledig gezichtsveld van het microscopisch project op het scherm te doen verspringen. Hiermede werden de aantallen arteriën en venen in het stratum vasculosum geteld die per gezichtsveld getroffen waren in 20 coupes van normale runderklauwen en in 20 van runderklauwen met erfelijk mond- en klauwgebrek. Bij dit onderzoek bleek, dat tussen beide reeksen coupes geen verschil kon worden geconstateerd in de aantallen arteriën en venen. Het rekenkundig gemiddelde (M) aantal venen per gezichtsveld in de coupes van de normale klauwen bedroeg $M_n = 9,85$, in de afwijkende klauwen $M_a = 9,20$.

$$m_n^2 = \frac{4,45}{20} = 0,22 \qquad m_a^2 = \frac{8,8}{20} = 0,44$$

$$t = \frac{0,65}{\sqrt{0,66}} = 0,8 \qquad 0,10 < P < 0,50$$

Het rekenkundig gemiddelde aantal arteriën in de coupes van de normale klauwen bedroeg $M_n = 1,9$, in de afwijkende klauwen $M_a = 2,25$.

$$m_n^2 = \frac{0,72}{20} = 0,036 \qquad m_a^2 = \frac{0,51}{20} = 0,0255$$

$$t = \frac{0,35}{\sqrt{0,0615}} = 1,41 \qquad 0,10 < P < 0,50$$

Op grond van dit microscopisch onderzoek lijkt het waarschijnlijk, dat een afwijking in het aantal fijnere bloedvaten van de klauwlederhuid niet voor deze exungulatie verantwoordelijk is. Om te constateren of de bloedvaten in de lederhuid van normale runderen en bij dieren met erfelijk mond- en klauwgebrek, die naar het microscopische beeld geen verschillen in aantal vertonen, ook gelijke hoeveelheden bloed transporteren, zouden waarschijnlijk zeer ingewikkelde proefnemingen noodzakelijk zijn.

d. De cellen van het stratum germinativum

Voor het onderzoek naar de toestand van het stratum germinativum van de klauwzoom en -kroon werden van diverse delen van de kroonrand, zowel van aangetaste als van niet-aangetaste klauwen, coupes vervaardigd. Met niet-aangetaste zoomkroonranden of gedeelten worden bedoeld zulke, waaraan nog geen macroscopisch waarneembare veranderingen waren te onderkennen.

1. In coupes van zoom-kroonranddelen, welke reeds zodanig zijn veranderd, dat het hoorn geheel is verdwenen of heeft losgelaten, worden geen lederhuidpapillen meer aangetroffen. Het meest opmerkelijke is, dat er geen grens meer is aan te geven tussen epitheel en bindweefsel. De epidermis is niet meer herkenbaar, er is nog slechts een structuurloze massa van overgebleven. Daaronder bevindt zich een weefsellaag die voor een groot deel bestaat uit ontstekingscellen en kernresten. Hierin loopt loodrecht op de oppervlakte een groot aantal bloedcapillairen, welke soms een sterk verwijd lumen hebben, terwijl de wand uit platte endotheelcellen bestaat. Ook worden capillairen aangetroffen waarvan de wand bestaat uit kubische cellen en met een niet-verwijd lumen. Het zijn vermoedelijk de capillairen van het vroegere stratum papillare. Hieronder bevindt zich het stratum vasculosum van de klauwlederhuid, waarin nog veel ontstekingscellen voorkomen. Het geheel vertoont het beeld van ontsteking, terwijl het stratum papillare, het stratum cylindricum en het stratum spinosum als zodanig niet meer zijn te herkennen.

2. Een aantal coupes van aangetaste klauwen, doch vervaardigd van delen waaraan met het blote oog nog geen veranderingen waren te bespeuren, vertoont een merkwaardig microscopisch beeld (zie figuren 14 en 15, blz. 87). De hoornwand is nog onveranderd aanwezig. De cellen van het stratum spinosum zijn echter veranderd. Ze zijn sterk afgeplat en missen op veel plaatsen een kern. Tonofibrillen zijn plaatselijk niet aanwezig. Men krijgt de indruk, dat verhoorning reeds in het stratum spinosum begint (hoofdstuk IV van dit deel, blz. 84). Het meest opmerkelijk is, dat in deze preparaten de cilindrische cellen, welke de zoom- en kroonlederhuidpapillen bedekken, ontbreken. Deze papillen zijn verdikt en op de oorspronkelijke plaats van het stratum cylindricum bevinden zich bindweefsel, bloedcapillairen (waarvan de wanden somtijds uit kubisch gevormde endotheelcellen bestaan) en een aantal ontstekingscellen, waarbij het aantal eosinofiele leucocyten soms plaatselijk overheerst. Ook zijn er hier veel holten in het microscopisch preparaat. Of dit kunstprodukten zijn, ontstaan bij het snijden der coupes, of holten gevormd door het uitreden van vocht uit de bloedcapillairen – zoals dit bij hoeftbevangenheid optreedt – is niet te zeggen. Tegen de

binnenkant van de hoornwand, tussen de jonge hoornzuiltjes, gevormd door de zijwanden der papillen, liggen ophopingen van kernen en kerndeeltjes; vermoedelijk ontstekingscellen en resten van te gronde gegane cellen van het stratum cylindricum. Hier is dus geen overheersend beeld van ontsteking aanwezig, zoals bij de reeds aangetaste delen. Echter ontbreekt als zodanig het stratum cylindricum, dat het materiaal levert waaruit het hoorn gevormd wordt. Dat dit wel aanwezig is geweest, bewijst het reeds gevormde hoorn.

3. Een aantal coupes, gemaakt van nog niet aangetaste klauwen, vertoont geen afwijkingen. In enkele worden echter veranderingen aangetroffen, welke enig inzicht verschaffen in de processen die het ontschoenen der klauwen ten gevolge hebben. De microscopische beelden in deze coupes, welke overigens niet verschillen van die van normale klauwen, laten papillen zien waarop zich cellen van het stratum cylindricum bevinden, die degeneratieverschijnselen vertonen (zie figuren 16 en 17, blz. 88). Deze cellen zijn groot en blazig en minder goed kleurbaar geworden. In het celprotoplasma zijn grote vacuolen ontstaan, die de kern vaak verdringen. De kernen zijn pycnotisch geworden en steken daardoor scherp af bij de gegranuleerde kernen van de cellen van het stratum germinativum, die niet gedegeneerd zijn.

Normaliter komt de hoornproductie tot stand, doordat er een voortschrijdende verandering plaatsheeft van de cellen, die door het stratum cylindricum worden voortgebracht. In het stratum spinosum treden nog mitotische celdelingen op, in de daarop volgende lagen niet meer. In deze coupes zien we echter plaatselijk degeneratieprocessen van de cellen van het stratum cylindricum. Deze cellen zullen waarschijnlijk niet meer tot deling in staat zijn en op deze plaatsen zal de hoornproductie gestoord zijn*. Nergens is bij deze processen het beeld van ontsteking aanwezig, zodat deze degeneratie niet het gevolg kan zijn van een lokale ontsteking.

Bij enkele coupes, waarin een degeneratie van het stratum cylindricum is opgetreden, ontbreken deze cellen plaatselijk. Op deze plaatsen zijn ook ontstekingscellen te herkennen. Dit beeld lijkt een overgang te zijn naar de toestand zoals die onder 2 is beschreven.

Wanneer we aan de hand van de geconstateerde afwijkingen in de onderzochte coupes een hypothese opstellen over het verloop van de processen, die tot het ontschoenen der klauwtjes leiden, dan kunnen we er van uitgaan dat de eerste histologische verandering, die we waargenomen hebben, een degeneratie van het stratum cylindricum betreft. Deze gedegeneerde cellen vervallen en in het volgende stadium treden phagocyten op, die deze vervallen cellen (of de resten daarvan) vernietigen. Cellen van het stratum spinosum worden niet meer gevormd en een opschuiving van nieuw celmateriaal vindt niet meer plaats. In de cellen van het stratum spinosum vinden nog de processen die de hoornvorming bewerken voortgang en zien we reeds hoornvorming optreden. Dit wordt door het microscopisch onderzoek van het hoorn bevestigd. Het gevormde hoorn is onderworpen aan het normale slijtageproces. Nieuw hoorn wordt

* We zien dus dat bij dit gebrek het stratum cylindricum wordt aangetast, dit in tegenstelling met mond- en klauwzeer en mucosal disease, waarbij het onderste deel van de germinatieve laag (behoudens gevallen van ernstige bacterie-invasie) intact blijft.

niet meer geproduceerd, met als gevolg dat ten slotte de lederhuid bloot komt te liggen. Het is begrijpelijk, dat dit altijd het eerst daar plaatsvindt, waar het hoorn het dunst is, namelijk aan de klauwzoom en in de tussenklauwspleet. Wanneer het hoorn van de gehele kroonrand en de tussenklauwspleet vervallen is, heeft de hoornschoen geen verbinding meer met de huid. Indien de degeneratie zich uitstrekt over het stratum cylindricum van kroon-, wand- en zoolepidermis, zal ten slotte de gehele hoornschoen loslaten en afvallen. Zodra de normale verbinding tussen de hoornwand en de lederhuid opgeheven is, zal vrijwel steeds een ontsteking zich ontwikkelen, die de ontschoening meer of minder snel zal bespoedigen. Wanneer we deze exungulaties in verband brengen met degeneratie van het stratum cylindricum, dan levert dit ons tevens een aannemelijke verklaring voor de gevarieerde wijze waarop de ontschoeningen bij de verschillende kalveren optreden. Deze kunnen namelijk zeer stormachtig verlopen, waarbij in enkele weken ontschoening van alle klauwen en bijklauwen ontstaat. Maar ook kunnen de processen, die tot exungulatie voeren, chronisch verlopen. Aan het snel ontschoenen van alle klauwen en bijklauwen zal een snel verlopende degeneratie van het gehele stratum germinativum van alle klauwen en bijklauwen voorafgaan. Bij de kalveren, waarvan het ontschoeningsproces slechts zeer langzaam voortschrijdt, zal het degeneratieproces zich langzaam over het stratum germinativum hebben verbreid. In dit laatste geval krijgen secundair optredende ontstekingen door bijkomstige infecties soms de overhand, welke lokaal tot het ontstaan van necrotische processen voeren.

Voor het onderzoek naar het verloop van deze aandoeningen, vooral in verband met het tijdstip van optreden, de snelheid van verloop en het onderhevig zijn aan uitwendige omstandigheden, zou het interessant zijn deze aandoeningen te kunnen bestuderen bij een eeneiïge tweeling (HERWEIJER, 1952).

Een open vraag blijft, aan welke oorzaak deze plotseling optredende celdegeneratie moet worden toegeschreven. Misschien is een defecte voeding van deze cellen door een gestoorde bloedvoorziening als gevolg van afwijkende neurovegetatieve prikkels hiervoor verantwoordelijk. Bij de bloeddorstroming spelen de arterio-veneuze anastomosen een grote rol. Deze verbindingsvaatjes tussen arteriën en venen zijn sterk geïnnerveerd en vormen een systeem, dat één van de belangrijkste middelen is voor de regulering van de bloeddorstroming. Een ander reguleringssysteem is gelegen in de epitheloïdcellige arteriolae. Men vindt deze epitheloïde cellen rond de arteriolae. Ze zijn sterk geïnnerveerd en vormen perifere reflexorgaantjes voor de doorbloeding. In de hoeflederhuid komt verder een uitgebreid vegetatief zenuwnetwerk voor, dat alle weefselementen omspint. Dit zenuwnetwerk en het humorale milieu beïnvloeden elkaar wederzijds. Met behulp van histochemische kleurmethoden kan men de werking van het neurovegetatieve zenuwstelsel bestuderen. De cholinesterase reactie geeft een beeld van de gevormde acetylcholine. Met de Champy-Coujard-kleuring zijn de adrenaline-achtige stoffen (sympatine) aan te tonen. De grotere arteriën bezitten een eigen zenuwvoorziening, die een postganglionaire innervatie hebben. Met zilverimpregnaties zijn deze zenuwen te kleuren. Een nader onderzoek van de hierboven vermelde systemen kan wellicht een inzicht verschaffen in de processen, waaronder de gestoorde hoornvorming optreedt.

II. DE RUNDERTONG

1. HET NORMALE BEELD

De bouw van de epidermis der rundertong komt in wezen overeen met die van de klauwen (ELLENBERGER, 1911). Ook bij de tong wordt door de propria mucosae een sterk ontwikkeld pars papillare gevormd. Dit is weer bedekt met een stratum cylindricum, waarvan de cellen smal zijn en ovale kernen hebben, die de cel bijna geheel vullen. Het vormt de cellen van het stratum spinosum, die naar de oppervlakte toe meer polygeënaal zijn en grote ronde kernen bevatten. Een stratum granulosum is niet overal aanwezig, wel komt dit voor aan de basis van de hoornpapillen, die zich op de tongpunt en het tonglichaam bevinden. De cellen van het stratum spinosum zijn in de aan de oppervlakte gelegen lagen sterk afgeplat. Hiervan zijn de kernen nog als donkere streepjes te zien. Ze gaan direct in het stratum corneum over, zonder een stratum lucidum te vormen. Dit stratum corneum vormt bij het rund tandachtige hoornuitsteeksels op de tongpunt en het tonglichaam, de zogenaamde papillae filiformes, die een functie hebben bij het opnemen van het voedsel en ook wel papillae mechanicae genoemd worden. Ze worden gevormd door grote lederhuidpapillen, die over de gehele oppervlakte met kleine papillen bedekt zijn. Naast deze papillae mechanicae komen de papillae gustatoriae voor, die het smaakzintuig vormen. Het rund heeft hiervan twee soorten, de papillae fungiformes en de papillae circumvallatae. De papillae fungiformes komen overal tussen de papillae mechanicae voor, maar vooral op de tongpunt en de tongranden. Het aantal neemt in de richting van de tongbasis af, de grootte neemt echter in die richting toe. Het zijn paddestoelvormige uitstulpingen van de tonglederhuid, die met kleine lederhuidpapillen zijn bedekt. Tussen de cellen van het stratum cylindricum liggen de smaakbekers. Het stratum corneum, dat het stratum spinosum bedekt, is slechts zeer dun en heeft openingen, waarin de smaakbekers uitmonden. Bij het rund komen 14 tot 34 papillae circumvallatae voor. Het bedekkend epitheel ervan is zeer dun. In de musculaire laag onder deze papillen liggen vaak sereuse kliertjes, die in de wallen der papillen uitmonden. De figuren 18 en 19 (blz. 89) zijn van coupes van een normale kalvertong.

2. HET AFWIJKENDE BEELD BIJ HET AANGETASTE KALF

Het ligt voor de hand de primair waarneembare afwijkingen in het microscopische beeld van de tong van kalveren met erfelijk mond- en klauwgebrek daàr te zoeken, waar ook bij de klauwen de eerste veranderingen werden waargenomen. Voor dit onderzoek werd derhalve weer een aantal coupes vervaardigd van aangetaste tongdelen, van niet-aangetaste tongdelen doch die zich bevonden in de nabijheid van aangetaste delen en van verderaf liggende niet-aangetaste tongdelen. Voor deze laatste hebben wij die gedeelten genomen, waar de epitheeldefecten meestal worden gevonden, namelijk aan de tongpunt en naast de linker tongrand vlak voor het tonglichaam. De coupes zijn ook gesneden met het bevriesmicrotoom en gekleurd met Weigert-Van Gieson en met haemaluin eosine. Deze nu tonen aan dat de microscopische ver-

anderingen, die in het tongepitheel optreden, inderdaad dezelfde zijn als die, welke in het klauwepitheel zijn gevonden.

a. De tongdelen waarvan reeds de epidermislaag verdwenen is, vertonen het destructieve beeld van ontsteking. Het pars papillare van de propria mucosae is nauwelijks meer te herkennen. Het stratum corneum en het stratum germinativum ontbreken geheel. De oppervlakkige weefsellaag, die de mucosa bedekt, bestaat uit bindweefsel met dichte opeenhopingen van ontstekingscellen, waarbij soms een groot aantal eosinofiele leucocyten aanwezig is.

b. Een aantal coupes van niet-aangetaste tongdelen in de omgeving van een defect vertoont weer hetzelfde merkwaardige beeld als vermeld bij niet-aangetaste klauwelen, namelijk het plaatselijk ontbreken van de cellen van het stratum cylindricum.

De papillen in het stratum papillare zijn sterk verdikt. Op de overgang lederhuid-tongepidermis, de plaats waar zich het stratum cylindricum moet hebben bevonden, zijn plaatselijk holten in de coupes ontstaan. Bij de cellen van het stratum spinosum ontbreken de tonofibrillen; de cellen zijn zeer groot en blazig en de kleurbaarheid is sterk verminderd (zie figuren 20 en 21, blz. 90).

c. Ten slotte zijn bij een aantal coupes van niet-aangetaste tongdelen, ver verwijderd van een defect, degeneratieprocessen aangetroffen van het stratum cylindricum zoals deze ook zijn gevonden bij het stratum cylindricum van niet-aangetaste klauwen (zie figuren 22 en 23, blz. 91). Opmerkelijk is hier dat, terwijl bij het stratum cylindricum van een aantal papillen de degeneratieprocessen nog zijn te onderscheiden (in de vorm van groot en blazig zijn der cellen, vacuolisatie, hyaline-korreling en geringere kleurbaarheid van het protoplasma), bij andere papillen delen van het stratum germinativum reeds zijn verdwenen. Veranderingen van het stratum spinosum en het stratum corneum komen in deze coupes niet voor.

De microscopisch-pathologische veranderingen die in de tongepidermis zichtbaar zijn, komen dus overeen met die, welke beschreven werden bij de klauwepidermis van de aangetaste dieren. Ook bij de tongaandoeningen verdwijnt het stratum cylindricum en dit vormt ook hier een verschil met mond- en klauwzeer en mucosal disease (SIEBOLD, 1956), bij welke aandoeningen de germinatieve laag niet aangetast wordt, indien tenminste geen sterke bacterie-invasie optreedt. Van de overige monddelen, bedekt met verhoorde epitheelagen, waar soms epitheeldefecten werden gevonden, komt de histologische bouw geheel overeen met die van de tong- en klauwepidermis. Het zijn die delen, waarvan het pars papillare der propria mucosae door een stratum cylindricum wordt bedekt, dat meer of minder dikke hoornlagen vormt. Het is dan ook zeer aannemelijk dat hieraan histologisch dezelfde afwijkingen zullen worden gevonden.

III. DE SLOKDARM, PENS, NETMAAG, BOEKMAAG EN LEBMAAG

De slokdarm en voormagen van het rund zijn bekleed met een meerlagig plavei-epitheel, dat is gelegen op het pars papillaris van de submucosa. De lamina epithelialis bestaat uit stratum corneum, stratum granulosum, stratum spinosum en stratum cylindricum. Het stratum lucidum ontbreekt meestal en bij de slokdarm is veelal geen stratum granulosum aanwezig. Evenals bij de tong en de klauwen hebben we dus hier lederhuidpapillen, bekleed met meerlagig plavei-epitheel waarvan de buitenste laag meer of minder sterk is verhoornd (TRAUTMANN-FIEBIGER, 1941).

We maakten coupes (zowel van aangetaste als van niet-aangetaste delen) van de slokdarm van kalf nr. 40 en van pens, netmaag en boekmaag van kalf nr. 39 en hebben deze gekleurd met haemaluin-eosine en WEIGERT-VAN GIESON. Dezelfde microscopisch-pathologische veranderingen die bij de klauwen en tongen werden aangetroffen, zijn ook in deze coupes waargenomen. Degeneratie van de cellen van het stratum cylindricum is bij een aantal coupes van delen waaraan met het blote oog nog geen veranderingen waren te bespeuren, duidelijk waarneembaar. Deze degeneratie strekt zich soms over een grote oppervlakte uit. Wellicht is de heftige diarree die enkele dieren in een vergevorderd stadium van de aandoening hebben gekregen dan het gevolg van het epitheelverval van de voormagen.

De lebmaag heeft een mucosa met klierepitheel, dat sterk geplooid is. Zoals vermeld, werden in enkele lebmagen kleine erosies aangetroffen en van deze aangetaste delen werden coupes vervaardigd en met haemaluin-eosine gekleurd. Op deze plaatsen bleek alleen een epitheelverval aanwezig te zijn op de toppen der slijmvliesplooien. De delen van het slijmvlies die gelegen waren tussen de plooien, waren geheel intact. Van een overeenkomst met de processen in de slokdarm en de voormagen was hier geen sprake.

De pathologische veranderingen zijn derhalve alleen bij klauwen, mond, neusspiegel, slokdarm en voormagen aangetroffen, dus in de epitheliën die in de buitenste laag een meer of minder sterk ontwikkeld stratum corneum vormen.

IV. ONDERZOEK VAN HET HOORN

Door MARTINOTTI (1914, 1915, 1921) is een uitgebreide studie gemaakt van de fijnere structuur der normale menselijke huid. Hierbij komt hij onder meer tot de conclusie, dat de hoornvorming in verband staat met de tonofibrillen van de epidermiscellen. De cellen van het stratum cylindricum en het stratum spinosum rangschikken zich in de onderste lagen loodrecht op de as van de lederhuidpapillen. Naarmate de cellen van het stratum spinosum zich meer gaan afplatten, rangschikken ze zich waaivormig rond de lederhuidpapillen. De tonofibrillen, die in het celprotoplasma ontstaan, treden uit de cellen, plaatsen zich aanvankelijk loodrecht op de wand der cellen en vormen aldus intercellulaire bruggen. Naarmate nu het stratum corneum dichter wordt en de cellen zich meer afplatten, neemt het aantal tonofibrillen toe. Ook op plaatsen, die aan sterke druk onderhevig zijn, constateert men een toename van het aantal tonofibrillen*. Op het stratum spinosum ligt het stratum granulosum. De cellen van deze laag bezitten grotere en kleinere granula, welke uit keratohyaline bestaan. Volgens MARTINOTTI kunnen deze granula op drie manieren ontstaan, namelijk uit de fibrillen (hoe overvloediger het aantal keratohyaline korrels, des te geringer het aantal fibrillen), uit het celprotoplasma met amorf aspect en uit de celkern na karyolyse. In dit laatste geval is dan de celkern verdwenen. Toch treft men hier nog wel cellen aan waarvan de celkern zich heeft gehandhaafd of, wat meer voorkomt, cellen met pycnotische kernen. Het aantal granula, dat plaatselijk sterk kan variëren, staat in het algemeen in direct verband met de hoeveelheid corneair weefsel. Dit stratum granulosum gaat plotseling over in het stratum lucidum, de zogenaamde overgangslaag, die uit eleïdine bestaat. In die epitheliën, waar het stratum lucidum sterk is ontwikkeld, bestaat dit uit meerdere van elkaar te onderscheiden lagen, namelijk een laag prae-eleïdine, eleïdine en praekeratine. Ook in dit stratum lucidum treft men nog wel cellen aan die hun kernen hebben behouden. Deze zijn dan steeds pycnotisch of op een andere wijze gedegenereerd. MARTINOTTI noemt dit para-eleïdosis. Dit stratum lucidum gaat ten slotte over in het stratum corneum, dat uit keratine is opgebouwd.

Door MARTINOTTI zijn verschillende kleurmethoden ontwikkeld ter onderscheiding van de verschillende hoornsoorten. Als contrastkleuring van de eleïdine en de keratine geeft hij onder andere de zogenaamde eosine-oranje G-waterblauw methode:

1. Kleuren gedurende 5 tot 20 minuten met een mengsel van:

5%	waterige oplossing van oranje G	2 cc
1%	waterige oplossing van methyleosine	3 cc
1%	waterige oplossing van waterblauw	4 cc

2. Kort spoelen in water.

3. Overbrengen in absolute alcohol.

4. Absolute alcohol-benzol-canadabalsem.

De eleïdine wordt oranje of goudgeel, de grens eleïdine-keratine rood of roodoranje, de keratine blauw gekleurd.

* De verdichting van tonofibrillen ontbreekt bij runderen met gladde tong en vormt daar de histologische grondslag van dit epitheelgebrek (DE GROOT, 1942).

Ter onderscheiding van de diverse lagen van het stratum lucidum geeft MARTINOTTI een groot aantal kleurmethoden, waarvan de volgende, de victoriaviolet-safranine-kleuring, eenvoudig is toe te passen:

1. Kleuren gedurende 5 minuten met een 1 % waterige oplossing victoriaviolet.
2. Spoelen in water.
3. Tegenkleuren gedurende 3 tot 5 minuten met een 1 % oplossing van safranine in 95 % alcohol.
4. Spoelen in aqua dest.
5. Absolute alcohol-benzol-xylool-canadabalsem.

Het stratum prae-cleidine wordt rood, het stratum cleidine blauw, het stratum praekeratinine rood gekleurd.

Volgens deze beide methoden zijn van normale runderen zoomkroonrand- en tongcoupes gekleurd en bovendien de coupes van tong- en klauwdelen waaraan reeds microscopisch-pathologische veranderingen waren opgetreden. Met de eosine-oranje G-waterblauw methode, worden van het klauw-epitheel, het stratum germinativum en het stratum spinosum bijna niet gekleurd. De keratohyalinekorrels van het stratum granulosum van de klauwzoom kleuren zich diepblauw. Deze laag gaat met een scherpe scheiding over in een orangerode hoornlaag, die eveneens met een scherpe scheiding overgaat in een blauwviolette buitenste hoornlaag. Het hoorn van de zoom zet zich een eind voort over het hoorn van de kroon (eponichium). Het eerstgevormde hoorn van de klauwkroon, de infrabasale hoornlaag (UNNA, 1928), bestaat uit een dunne rose laag. Deze gaat in een lichtgele dikke hoornlaag over, waarin oranjegeelblauw gekleurde hoornstroken verlopen. Dit is de eigenlijke hoornwand, bestaande uit tussenhoornstof waarin de hoornpijpjes lopen.

Met de victoriaviolet-methode worden de cellen van het stratum germinativum en stratum spinosum rose gekleurd. De keratohyalinekorrels van de klauwzoom worden roodbruin. De volgende hoornlaag is blauw en de buitenste bruinrood. De infrabasale hoornlaag van de klauwkroon is blauw gekleurd. Deze gaat over in een bijna ongekleurde tot lichtrose hoornlaag (tussenhoornstof), waarin blauwrode hoornstrookjes (hoornpijpjes) lopen.

Het stratum germinativum en stratum spinosum van het tongepitheel kleuren zich bij beide methoden als bij de klauwepidermis. Het grootste deel van de hoornlaag wordt door de eosine-oranje G-waterblauwkleuring blauwviolet. Deze gaat over in een oranjegele laag, welke plaatselijk door een dun hoornlaagje is bedekt dat blauw gekleurd is. Het hoorn van de papilla mechanicae is lichtgeel. Bij de victoriaviolet-kleuring zijn deze lagen roodbruin, blauwrood en rood. Het hoorn van de papilla mechanicae is lichtrose tot kleurloos.

De hoornlagen van de klauw- en tongepidermis kleuren volgens deze beide methoden zeer specifiek ten opzichte van de daaronder gelegen, nog niet verhoorde epidermis-lagen. Dat zij ook, wat de chemische samenstelling betreft, overeenkomen met de overeenkomstig gekleurde hoornlagen van de menselijke huid, is hiermede niet betoogd.

Deze beide kleurmethoden werden nu gebruikt om die coupes van tong- en klauwdelen te kleuren, waarvan de cellen van het stratum cylindricum waren gedegenereerd of reeds geheel verdwenen waren. Het resultaat van dit onderzoek was, dat in deze coupes duidelijk was waar te nemen, dat de cellen van het oorspronkelijke stratum spinosum, gelegen boven het gedegenereerde of verdwenen stratum cylindricum, verhoord waren. In de coupes gekleurd met haemaluin-eosine was reeds waargenomen dat de kernen en de tonifibrillen in dit deel van de epidermis ontbraken. Met de beide hoornkleurmethoden volgens Martinotti kleurden deze veranderde delen van het stratum spinosum zich als hoorn. Met de eosine-oranje G-waterblauw-methode werd het rood met kleine eilandjes blauw erin en met de victoriaviolet-methode blauw met daarin kleine roodbruine eilandjes.

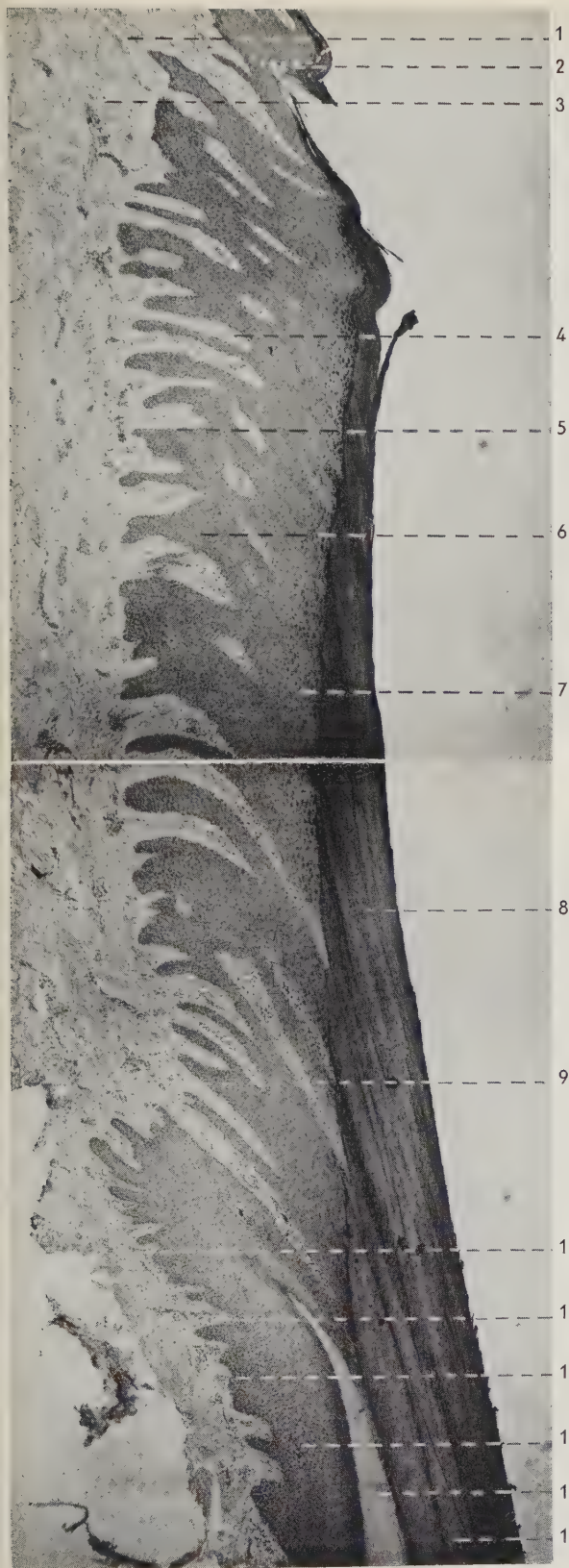


FIG. 11.

Coupe door de huid, de klauwzoom en het begin van de klauwkroon van een normale runderklauw. Vergroting 24

1. Corium van de huid
2. Epidermis van de huid
3. Corium van de klauwzoom
4. Zoomlederhuidpapil
5. Stratum cylindricum van de zoomepidermis
6. Stratum spinosum van de zoomepidermis
7. Stratum granulosum van de zoomepidermis
8. Stratum corneum van de zoomepidermis
9. Kroongroeve
10. Corium van de klauwkroon
11. Kroonlederhuidpapil
12. Stratum cylindricum van de kroonepidermis
13. Stratum spinosum van de kroonepidermis
14. Stratum corneum van de kroonepidermis
15. Eponychium

FIG. 11.

Corium and epidermic strata of the coronet of a non-affected calf

De foto's 11 t/m 23 zijn alle vervaardigd door dr. A. W. A. Bos

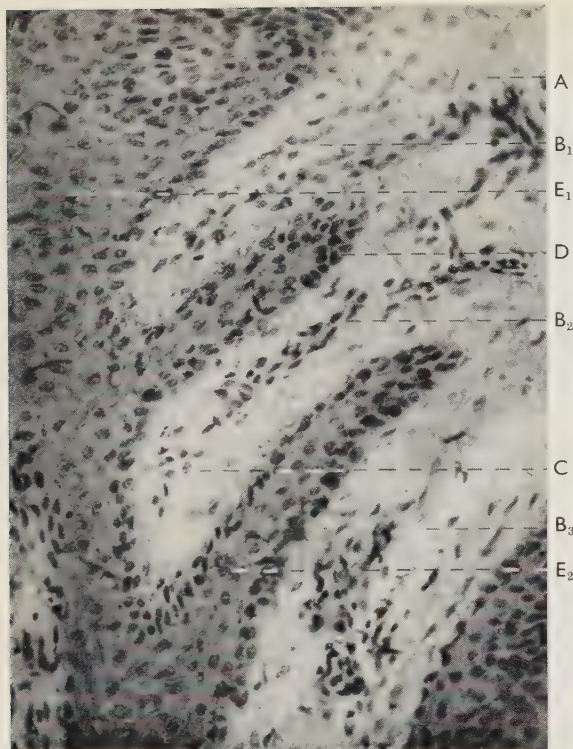


FIG. 12.

Beeld van zoompapillen en stratum germinativum van een normale runderklauw. Vergroting 220 $\times$.

- A. Stratum vasculosum van de zoomlederhuid
- B₁, B₂, B₃. Stratum papillare van de zoomlederhuid
- C. Zoomlederhuidpapil
- D. Stratum cylindricum van de zoomepidermis
- E₁, E₂. Stratum spinosum van de zoomepidermis

FIG. 12.

Detail of fig. 11

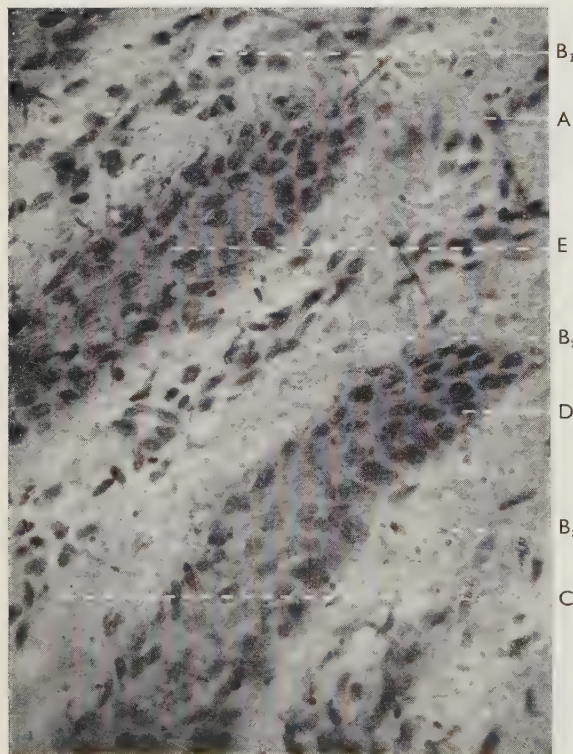


FIG. 13.

Detail van fig. 12. Vergroting ca. 350 $\times$.

- A. Stratum vasculosum van de zoomlederhuid
- B₁, B₂, B₃. Stratum papillare van de zoomlederhuid
- C. Papil van de zoomlederhuid
- D. Stratum cylindricum van de zoomepidermis
- E. Stratum spinosum van de zoomepidermis

FIG. 13.

Detail of fig. 12

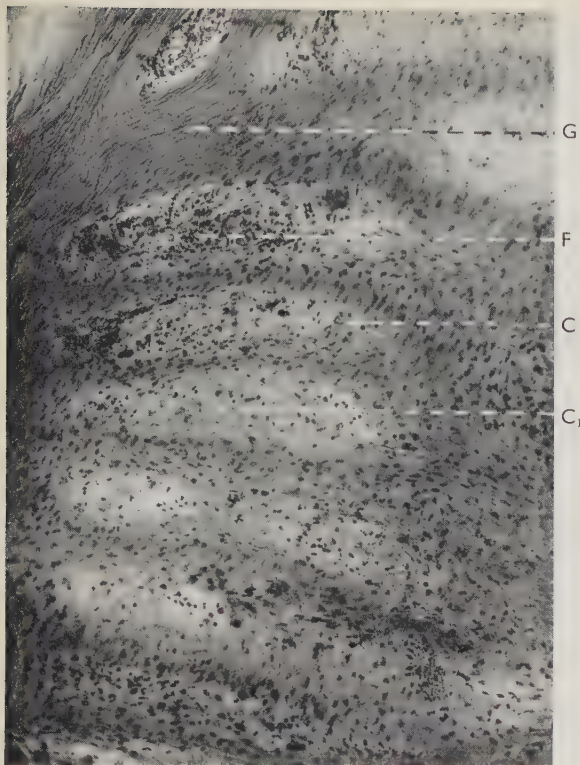


FIG. 14.

Beeld van afwijkende zoompapillen en stratum germinativum van een kalf met erfelijk mond- en klauwgebrek. Vergroting 110 $\times$.

C, C₁. Zoomlederhuidpapillen

F. Kernen en kernresten; mogelijk restanten van het stratum germinativum met ontstekingscellen

G. Hoorncellen

FIG. 14.

Coronet of an affected calf with abnormal papillae and stratum germinativum

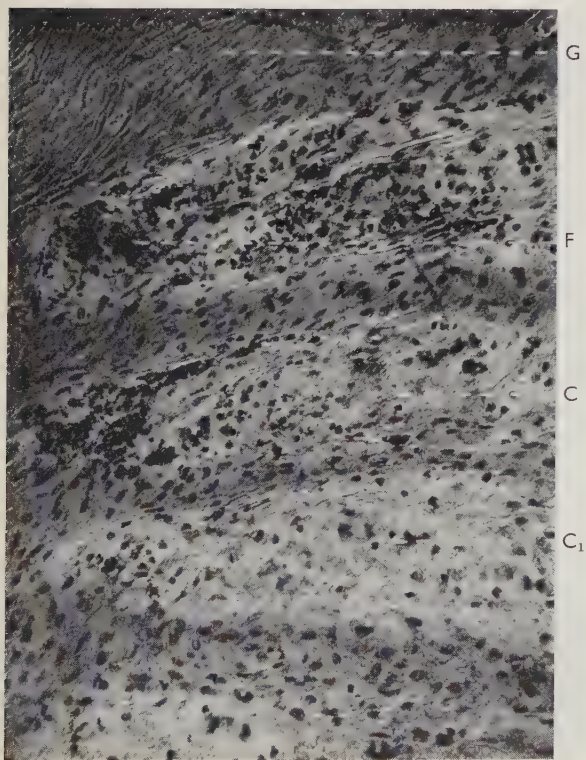


FIG. 15.

Detail van fig. 14. Het ontbreken van de bekleedende cilindrische cellen van de zoomlederhuidpapillen is hier duidelijk waarneembaar. Vergroting 220 $\times$.

C, C₁. Zoomlederhuidpapillen

F. Kernen en kernresten; mogelijk restanten van het stratum germinativum met ontstekingscellen

G. Hoorncellen

FIG. 15.

Detail of fig. 14

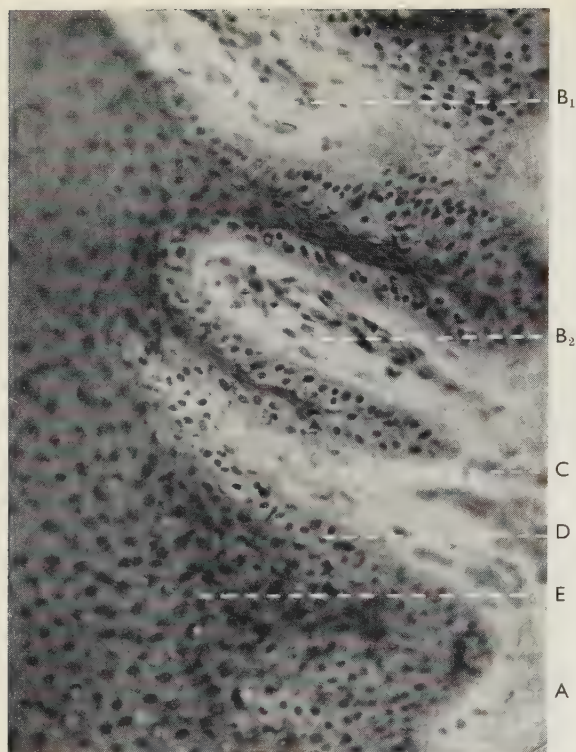


FIG. 16.

Beeld van afwijkende zoompapillen en stratum cylindricum van een kalf met erfelijk mond- en klauwgebrek. De klauw vertoont macroscopisch nog geen afwijkingen. Duidelijk is hier toch reeds te zien de degeneratie van de cellen van het stratum cylindricum. Vergroting $220\times$.

- A. Stratum vasculosum van de zoomlederhuid
- B₁, B₂. Stratum papillare van de zoomlederhuid
- C. Zoomlederhuidpapil
- D. Stratum cylindricum van de zoomepidermis. De cellen zijn groter en blazig met grote vacuolen. De kernen zijn picnotisch
- E. Stratum spinosum van de zoomepidermis

FIG. 16.

Coronet of an affected calf with degenerated cells in the stratum cylindricum

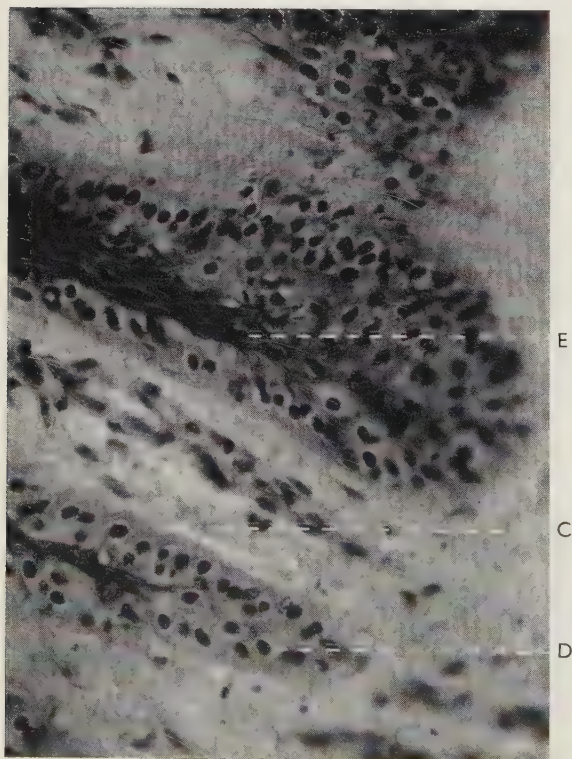


FIG. 17.

Detail van fig. 16. Vergroting ca. $350\times$.

- C. Zoomlederhuidpapil
- D. Gedegeneerde cellen van het stratum cylindricum
- E. Cellen van het stratum spinosum. Deze hebben reeds aan het verhoorningsproces deelgenomen

FIG. 17.

Detail of fig. 16

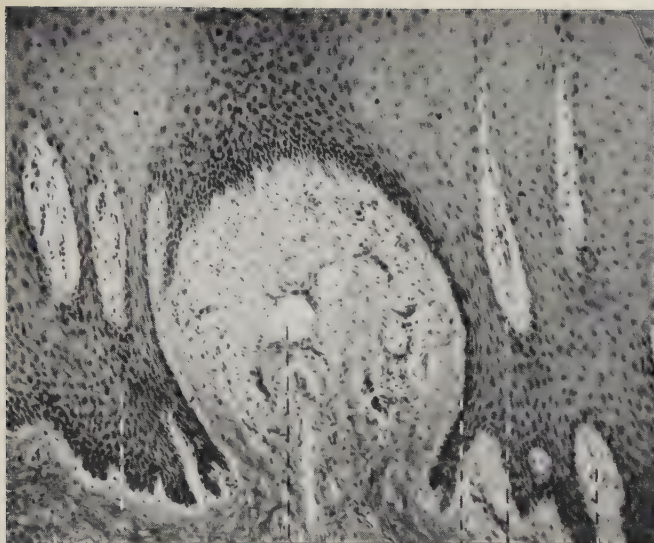


FIG. 18.

Beeld van de normale tongleder-
huid met de bedekkende epider-
mislagen. Vergroting 110 $\times$.

FIG. 18.

*Corium and stratum germinati-
vum of a normal tongue*

A E C D B₂ B₁

A. Stratum vasculosum van de tongleder-
huid

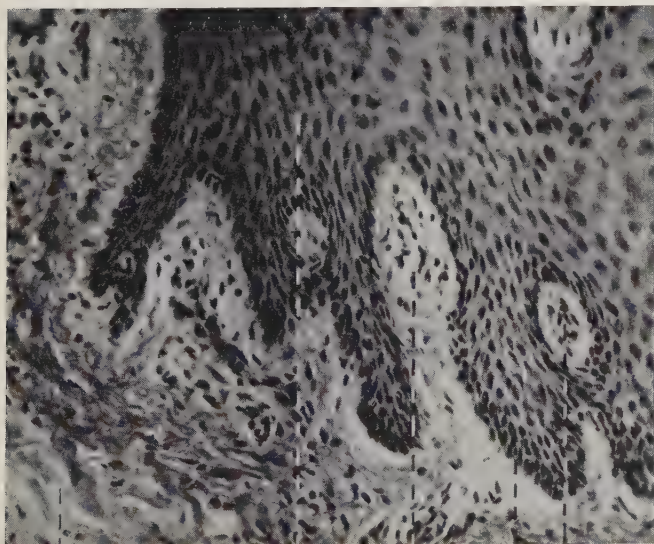
B₁, B₂. Stratum papillare van de tong-
lederhuid

C. Lederhuidpapil van een papilla filifor-
mis

D. Stratum cylindricum van de tongepi-
dermis

E. Stratum spinosum van de tongepider-
mis

FIG. 19. Detail van fig. 18. Vergroting 220 $\times$.



A. Stratum vasculosum van de
tonglederhuid

B₁, B₂. Stratum papillare van
de tonglederhuid

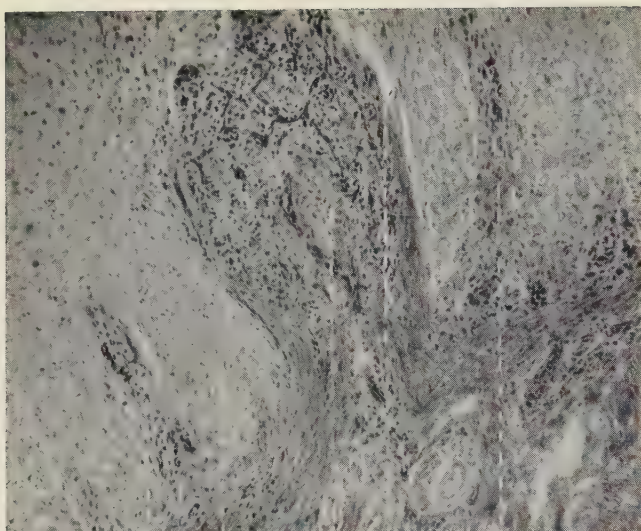
D. Stratum cylindricum van de
tongepidermis

E. Stratum spinosum van de
tongepidermis

FIG. 19.

Detail of fig. 18

A E B₂ D B₁



D₂ E C D₁ A B

- A. Stratum vasculosum van de tonglederhuid
- B. Lederhuidpapil
- C. Lederhuidpapil van een papilla filiformis. Hierin is het bindweefsel toegenomen

FIG. 20.

Beeld van de afwijkende tonglederhuid en tongepidermis van een kalf met erfelijk mond- en klauwgebrek. Vergroting 110 ×.

FIG. 20

Abnormal corium and stratum germinativum of the tongue

- D₁, D₂. Holten, waar zich het stratum cylindricum van de tongepidermis heeft bevonden
- E. Stratum spinosum van de tongepidermis. De cellen hebben reeds aan het verhoorningsproces deelgenomen. De tonofibrillen ontbreken

FIG. 21. Detail van fig. 20. Vergroting 220 ×.



D E C

- C. Lederhuidpapil van een papilla filiformis waarin het bindweefsel is toegenomen

- D. Holte waar zich het stratum cylindricum van de tongepidermis heeft bevonden

- E. Cellen van het stratum spinosum. De tonofibrillen zijn verdwenen

FIG. 21.

Detail of fig. 20

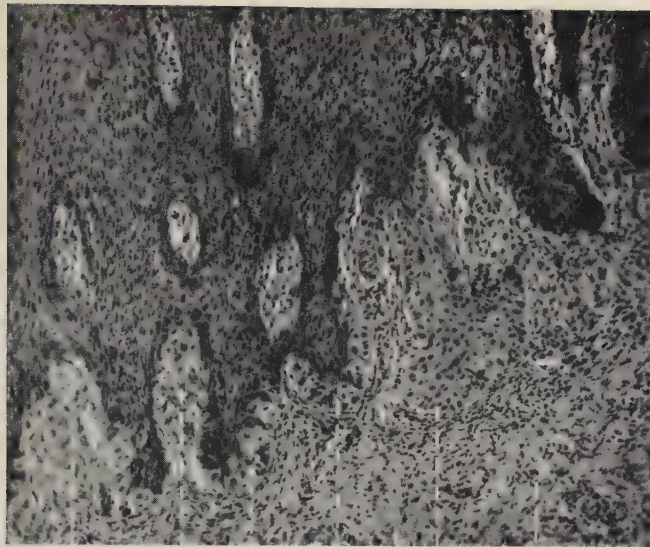


FIG. 22.

Coupe van de tong van een kalf met erfelijk mond- en klauwgebrek. Aan deze tong waren macroscopisch nog geen afwijkingen te bespeuren. Toch zijn op meerdere plaatsen de cellen van het stratum cylindricum van de tongepidermis gedegeneerd. Vergroting $110\times$.

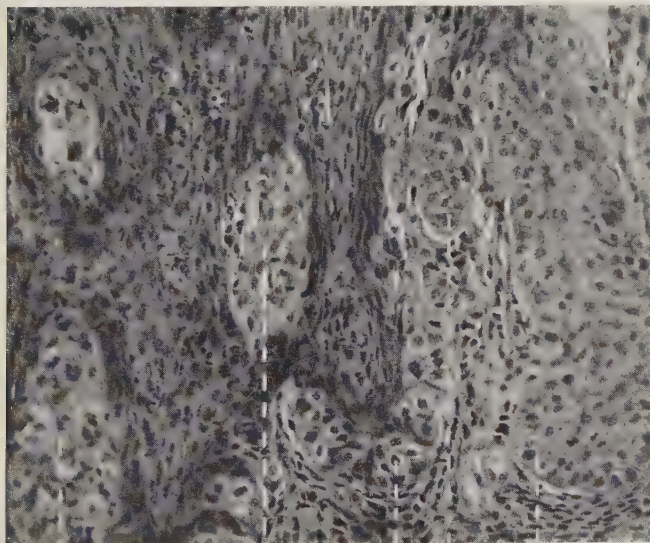
FIG. 22.

Degenerated cells in the stratum cylindricum of the tongue

A. Stratum vasculosum van de tonglederhuid
B₁, B₂. Stratum papillare van de tonglederhuid

D₁, D₂, D₃. Delen van het stratum cylindricum waar de cellen gedegeneerd zijn.

FIG. 23. Detail van fig. 22. De gedegeneerde cellen van het stratum cylindricum van de tongepidermis zijn hier duidelijk waarneembaar. Ze zijn groot en blazig en hebben rond de kernen grote vacuolen. Het celprotoplasma is sterk gekorrel. Vergroting $220\times$.



B₁, B₂. Stratum papillare van de tonglederhuid

D₁, D₂, D₃. Delen van het stratum cylindricum waar de cellen gedegeneerd zijn.

FIG. 23.

Detail of fig. 22

E. ORIËNTEREND ONDERZOEK NAAR EEN
MOGELIJKE CORRELATIE VAN DE ERFELIJKE
AFWIJKING MET EEN BEPAALDE BLOEDGROEP

I. ALGEMEEN

Volgens de opvattingen van de hedendaagse genetici (IRWIN, 1956; BOUW, 1958; NEIMANN SØRENSEN, 1958) zouden de bloedgroepensystemen – waarvan er bij het rund momenteel tien bekend zijn – corresponderen met vaste plaatsen (loci) van het chromosomenstelsel. Mutaties die in een locus optreden, hebben het ontstaan van allelomorfe vormen tot gevolg. Deze worden in de corresponderende bloedgroepsystemen teruggevonden als bloedgroepen, welke zijn samengesteld uit reactieve elementen, die bloedfactoren of kortweg factoren worden genoemd. Bij het serologisch bloedgroepenonderzoek toont men deze factoren aan met behulp van haemolysinen, welke volgens een gewijzigde methode van Castellani geïsoleerd zijn uit een mengsel van meerdere haemolysinen in het bloedserum van voorbehandelde runderen (Bouw, 1956). Gedurende de laatste jaren tracht men vast te stellen, of verband kan worden gelegd tussen het aanwezig zijn van een specifieke bloedgroep of bloedgroepfactor en andere erfelijke kenmerken. Doordat in de weefselcellen steeds een diploïde aantal chromosomen aanwezig is, komen bij eenzelfde dier ook steeds twee bloedgroepen voor die tot het betreffende systeem behoren. Daar de bloedgroepen steeds volledig dominant overerven, betekent dit dat, wanneer men voor een recessief gebrek een daarmee samenhangende bloedgroep verwacht, deze bloedgroep in het bloed van runderen, die homozygoot zijn voor dit gebrek, in duplo aanwezig moet zijn, en in het bloed van dieren, die voor het gebrek heterozygoot zijn, enkelvoudig.

In het laboratorium van de Stichting Bloedgroepenonderzoek zijn onderzoeken verricht om na te gaan, of in het bloed van kalveren met erfelijk mond- en klauwgebrek en hun heterozygote ouders een bloedgroep of bloedgroepfactor kon worden aangetoond, welke gekoppeld is aan dit erfelijk gebrek. Hierbij werd van twee werkmethoden gebruik gemaakt, die in de beide volgende hoofdstukken achtereenvolgens worden behandeld.

II. HET ISOLEREN VAN SPECIFIEKE ANTILICHAMEN TEGEN BLOEDGROEPFACTOREN, DIE SAMENHANGEN MET HET ERFELIJK BEPAALD GEBREK

Getracht is door herhaalde intraveneuze injecties met citraatbloed van kalveren met erfelijk mond- en klauwgebrek (de donors) in het bloed van gezonde runderen (de receptoren), antilichamen op te wekken tegen de bloedgroepen van de donors, waarna de niet-gezochte antilichamen in het gewonnen serum van de receptoren door absorpties met bekende bloedgroepen weer werden verwijderd. Als donors werden gebruikt twee kalveren, Nelly 6 en Clara 1, lijdend aan erfelijk mond- en klauwgebrek. Van elk werd 200cc bloed opgevangen in een kolf met 20cc 3 % citras-natricus-oplossing, waardoor stolling van het bloed werd voorkomen. De receptoren waren de zwartbonte runderen Marie 4, Adema's Folkertje 2 en Ympkje 4, respectievelijk aangeduid als M_4 , AF_2 en Y_4 . Als receptoren werden zwartbonte runderen genomen om daardoor de mogelijkheid dat deze dieren heterozygoot voor het erfelijk gebrek zouden kunnen zijn, uit te sluiten.

Deze receptoren zijn driemaal, steeds met een interval van een week, intraveneus ingespoten met 30cc citraatbloed van het kalf Nelly 6 en bovendien zijn AF_2 en Y_4 voor een vierde maal intraveneus ingespoten met 30cc citraatbloed van Clara 1. De receptor M_4 is niet voor de vierde maal ingespoten, daar deze, na voor de derde maal te zijn ingespoten met bloed van Nelly 6, shockverschijnselen had vertoond in de vorm van kuchen, speekselen en pompend ademen. Het donorbloed werd langzaam in de bloedbaan van de receptor gebracht. De duur van de injectie bedroeg ongeveer twee minuten. Twee dagen na elke injectie werd een bloedmonster van iedere receptor genomen. Het serum hiervan werd gebruikt voor een onderzoek op reactiviteit. Het werd dan getest met bloedmonsters van normale runderen en van kalveren met erfelijk mond- en klauwgebrek, teneinde te bepalen of haemolyse optrad. Na afloop van de immunisaties werd van elk der receptoren een grotere hoeveelheid bloed (variërend van 1 tot 3 liter) afgenomen, waarvan het serum werd afgescheiden. De sera zijn opgeslagen in een vrieskast bij -20°C . De serummonsters van M_4 , AF_2 en Y_4 werden in verdunningen $\frac{1}{3}$ en $\frac{1}{8}$ met fysiologische NaCl-oplossing getest met de rode bloedcellen van tien runderen. Als testcellen werden gekozen de erythrocyten van de aangetaste kalveren Clara 1, Nelly 6 en Kaatje's Dora; van de voor het erfelijk mond- en klauwgebrek heterozygote dieren Clara, Nellie 4 en Nelly, benevens van vier willekeurige runderen van de afdeling Veeteelt van de Landbouwhogeschool te Wageningen, namelijk Dora, Katrien 1, Sneeuw witje 4 en Sjoertje 3. Voor het onderzoek van de serummonsters werd de techniek toegepast, die onder andere is beschreven door NEIMANN SØRENSEN (1958) en BOUW (1958). Een schematische weergave van de opzet van het onderzoek is gegeven in tabel 4.

TABEL 4. Analyse van de sera van de drie geïmmuniseerde runderen M_4 , AF_2 en Y_4 .

Reagens	J+	J+	J+	J+	C_2	C_2
Donor	Nelly 6	Nelly 6	Nelly 6	Nelly 6	Nelly 6	Nelly 6
Receptor	M_4	M_4	AF_2	AF_2	Y_4	Y_4
Test. verd.	1/3	1/8	1/3	1/8	1/3	1/8
Clara	4	4	4	4	.	.
Clara 1	4	4	4	3+	.	.
Nellie 4	4	4	3+	.	4	4
Nelly 6	4	4	4	3+	4	4
Nelly	4	4	4	4	4	4
Kaatje's Dora	4	4	.	.	.	.
Dora	4	4	3+	3+	3+	4
Katrien 1	4	4	3+	4	3+	4
Sneeuwwitje 4	4	4	4	4	4	4
Sjoertje 3	4	4	3+	3	.	.

Voor de betekenis der cijfers zie blz. 97 en 98.

TABLE 4. Analysis of the sera of the immunized cows M_4 , AF_2 and Y_4 .

a. Het serum van Y_4 reageerde alleen met de bloedmonsters van de runderen die de bloedgroep C_2 hadden. Clara, Clara 1, Kaatje's Dora en Sjoerdje 3 gaven geen reactie. Het rund Y_4 had reeds een zeer hoge antilichaamstiter voor de bloedfactor C_2 . Uit vrees voor het optreden van shockverschijnselen werd het niet verantwoord geacht de immunisatie ter verkrijging van reacties met Clara, Clara 1 en Kaatje's Dora op dezelfde wijze bij dit dier voort te zetten. Het werd daarom een week later gefractioneerd ingespoten met 2×15 cc bloed van het aangetaste kalf Clara 1. Het resultaat was, dat er niet meer antilichamen werden gevormd.

b. Het bloedserum van M_4 bevatte reeds normaal antilichamen tegen de bloedgroep J, voordat met de immunisaties werd begonnen. Bij de derde immunisatie traden bij het rund reeds vrij ernstige shockverschijnselen op. Dit openbaarde zich reeds 1 à 2 minuten na de injectie. Daarom is deze koe niet voor de vierde maal geïmmuniseerd en is haar de volgende dag één liter bloed afgetapt, waaruit 500 cc serum is gewonnen. Zoals uit de cijfers van de tabel blijkt, reageerde dit serum met bloed van alle tien geteste runderen.

c. De koe AF_2 was dus driemaal ingespoten met bloed van Nelly 6 en eenmaal met bloed van Clara 1. Geen enkele maal trad shock op. Het gewonnen serum reageerde in de verdunning 1:8 niet met bloedcellen van de koe Nellie 4 en evenmin met dat van het aangetaste kalf Kaatje's Dora.

De graad van haemolyse wordt in de volgende rubrieken aangeduid als volgt: Een volledige haemolytische reactie krijgt het cijfer 4. Volledig ontbreken van haemolyse wordt aangegeven met O. Een spoortje haemolyse wordt aangeduid met Sp. Zit nog 75 % der cellen op de bodem van het buisje dan krijgt deze reactie nr. 1; 50 % der

cellen op de bodem der buisjes krijgt nr. 2; blijven 25 % der cellen op de bodem van het buisje dan krijgt dit nr. 3. Zijn slechts enkele cellen over, dan krijgt dit nr. 3+. Al deze reacties worden met het blote oog afgelezen.

TABEL 5. Overzicht van de resultaten van een gedeelte der proefabsorpties

Kolom 1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Donor	Nelly 6					Nelly 6					Nelly 6				
Recepter	M ₄	M ₄	M ₄	M ₄	M ₄	AF ₂	AF ₂	AF ₂	AF ₂	AF ₂	Y ₄	Y ₄	Y ₄	Y ₄	Y ₄
Geabsorb. met:	Niet geabs.	Niet geabs.	Sn. 4 (MRIJ)	J. M. 2 (FH)	Dora (Gr.)	Niet geabs.	Niet geabs.	Eva 2 (FH)	Gusta (Gr.)	J. M. 2 (FH)	Niet geabs.	Niet geabs.	Sn. 4 (MRIJ)	Gusta (Gr.)	Dora (Gr.)
ABS. verd.			1/3	1/3	1/3			1/3	1/3	1/3			1/3	1/3	1/3
Test verd.	1/3	1/9	1/3	1/9	1/3	1/3	1/9	1/3	1/9	1/3	1/3	1/9	1/3	1/9	1/3
Nelly 6 (K 13)	4	4	.	3	4	4	4	4	.	2	4	4	1	2	.
Kaatje's Dora (K 14)	2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	4	4	.	.	.
Clara 1 (K 11)	3	1	.	.	.	4	3	4	.	.	.	.	.	.	.
Clara (M 11)	3	1	.	.	.	4	3	.	.	.	.	.	.	.	.
Nellie 4 (M 13)	.	.	.	.	.	4	4	4	.	.	4	4	1	.	.
Anna 1 (M '54)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Ladya 15 (M 4)	.	.	.	.	.	4	4	4	.	.	.	.	.	.	.
Anna 2 (M 9)	4	4	.	2	.	4	.	3	.	.	4	.	2	.	.
Sj. 3 (FH)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Sn. 4 (MRIJ)	4	4	.	1	.	.	.	.	.	.	3	.	.	.	.
G. 3 (FH)	4	4	.	1	3	.	.	.	.	.	4	4	4	3+	.
G. (Gr)	4	4	.	2	3+	4	3	4	.	1	4	3	.	.	.
Y. 2 (FH)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Dora (Gr)	4	4	.	.	.	4	4	.	Sp.	1	4	4	4	4	.
M. 5 (FH)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
A.F. 2 (FH)	4	4	.	2	4	.	.	.	.	.	4	4	4	4	.
Y. 4 (FH)	.	.	.	.	.	4	1	2	.	.	.	.	.	.	.
J.M. 2 (FH)	4	3	.	.	.	4	4	1	.	.	.	.	.	.	.

Voor de betekenis der cijfers zie blz. 97 en 98.

TABLE 5. *Summary of absorptions*

Om nu te trachten een specifiek reagens voor de aangetaste kalveren en hun heterozygote ouders te isoleren uit de sera van Af₂ en M₄ werd een aantal absorpties verricht, teneinde alle andere reagentia uit deze sera te elimineren. Een samenvatting van deze absorpties is weergegeven in tabel 5. Ondanks het feit dat het serum van Y₄ geen haemolyse had gegeven met het bloed van het aangetaste kalf Clara 1, werden toch nog absorpties met dit serum verricht. De sera werden geabsorbeerd met bloed van tenminste 20 verschillende runderen, behorend tot de drie Nederlandse veeslagen. In het overzicht zijn slechts drie absorpties van elk serum weergegeven, aangezien de overige hiermee, wat de resultaten der reacties betreft, overeenstemmen. Deze drie geven een goed beeld van de resultaten der absorpties. De geabsorbeerde sera werden getest met bloedmonsters van drie aangetaste kalveren, met 5 bloedmonsters van

moeders van aangetaste dieren en met 10 van runderen van het Instituut voor Bloedgroepenonderzoek, welke tot de drie Nederlandse veeslagen behoren. Daarnaast werden deze sera getest met dezelfde bloedmonsters in verdunningen $\frac{1}{3}$ en $\frac{1}{9}$, terwijl hierbij geen serumabsorpties zijn verricht.

De namen onder K 11, 13 en 14 in tabel 5 zijn die van aangetaste kalveren, die onder M 11, 13, '54, 4 en 9 zijn moeders van aangetaste dieren. De overige zijn runderen behorende tot de drie Nederlandse veeslagen. Uit deze tabel blijkt nu, dat het niet mogelijk was bij een van de drie runderen M_4 , AF_2 en Y_4 een specifiek antilichaam in het bloedserum aan te tonen, dat met het erfelijk mond- en klauwgebrek overeenkomt. Immers, nadat met behulp van bloedcellen van Fries-Hollandse en Groninger zwartblaarrunderen absorpties aan het gewonnen serum zijn verricht, was het in veel gevallen mogelijk alle of bijna alle antilichamen uit het serum te verwijderen, zodat met de bloedcellen der aangetaste kalveren of met de bloedcellen der heterozygote moeders van deze dieren, geen haemolyse meer optrad (kolom 3, 4, 5, 9, 10, 14 en 15). Een specifiek antilichaam, overeenkomend met het erfelijk gebrek, kon dan ook niet in het serum aanwezig zijn. Ook gaf bloed van andere runderen soms haemolyse, namelijk in die gevallen waarbij ook haemolyse werd verkregen met bloed van aangetaste kalveren of hun moeders.

TABEL 6. Overzicht van de resultaten van een gedeelte der proefabsorpties

Donor	Nelly 6	Nelly 6	Nelly 6	Nelly 6	Nelly 6	Nelly 6
Receptor	AF_2	AF_2	AF_2	M_4	M_4	M_4
Geabsorbeerd met:	Eva 2	Katrien 1	Griet 6	Sjoertje 6	Eva 2	Eva 2 + Sjoertje 6
ABS. verd.	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4
Test verd.	0	0	0	0	0	0
Anna 2 (M 9)	.	.	.	.	.	.
Clara (M 11)	.	4	.	4	4	4
Nellie 4 (M 13)	4	3	3+	4	4	4
Anna 1 (M '54)	3+	.	.	4	4	4
Netje 1 (M 1)	4	.	1	4	4	.
Ladya 15 (M 4)	.	.	.	.	2	.
Greta 4 (M 2)	.	.	.	.	2	.
Clara 1 (K 11)	.	.	.	.	3	2
Nelly 6 (K 13)	.	.	.	.	.	.
Kaatje's Dora (K 14)	.	.	.	3	3+	3+

Voor de betekenis der cijfers zie blz. 97 en 98.

TABLE 6. *Summary of absorptions*

Tabel 6 laat nog eens een proef zien, waarbij absorpties zijn verricht met de sera van M_4 en AF_2 . Deze geabsorbeerde sera zijn daarop getest met bloedcellen van 7 moeders van aangetaste kalveren, M 9, 11, 13, '54, 1, 4 en 2 en met bloedcellen van drie aangetaste kalveren, K 11, 13 en 14. Ook hier verliepen veel reacties zonder haemolyse.

Het was dus niet mogelijk een specifiek antilichaam betrekking hebbend op het erfelijk gebrek in de sera aan te tonen.

III. BLOEDGROEPENDETERMINATIE VAN DE HOMOZYGOOT AFWIJKENDE EN DE HETEROZYGOTE DIEREN

Bij de Stichting Bloedgroepenonderzoek is van een groot aantal Maas-Rijn-IJssel runderen onderzocht, welke van de tot op heden bekende bloedgroepen in hun bloed voorkwamen. Tevens is bepaald de frequentie waarin elke bloedgroep voorkwam. Vanaf het moment waarop vermoed werd dat het mond- en klauwgebrek erfelijk is bepaald, is van alle aangetaste kalveren en hun ouders een bloedmonster genomen. Hierna is van elk rund het bloedtype bepaald. De bedoeling van dit onderzoek was na te gaan, of in het bloed van de homozygote en heterozygote dieren een bepaalde bloedgroep in een significant grotere frequentie voorkwam dan bij de overige ras-genoten. Bij dit onderzoek kwam nu een merkwaardig feit aan het licht.

Zoals bekend komen voor elke groep twee allelomorphe vormen voor, één afkomstig van de vader en één van de moeder. De voor het gebrek heterozygote stieren bleken nu alle dezelfde B groep ($BOY_2E_3^1H_1$) te bezitten. Als resultaat van een bloedgroepenstudie is komen vast te staan, dat de stieren alle deze bloedgroep moeten hebben geërfd van de gemeenschappelijke voorvader, de stier FL. De nakomelingen van deze stieren hebben 50 % kans de $BOY_2E_3^1H_1$ groep en 50 % kans de alternatieve groep te ontvangen. Voor zover de stieren de groep (-) hebben, betekent dit, dat er nog geen bloedfactoren op deze plaats konden worden aangetoond.

In tabel 7 zijn opgenomen de bloedtypen van een aantal kalveren, waarvan tevens de bloedtypen der ouders konden worden onderzocht. Tienmaal was de stier BDC de vader, eenmaal de stier LD, tweemaal de stier LCE, tweemaal de stier LE en eenmaal de stier LCF. Bij de gevallen 22, 25 en 14 konden de bloedtypen van de moeders niet bepaald worden, daar deze reeds geslacht waren. Uit deze tabel blijkt nu dat zich het merkwaardige verschijnsel voordoet, dat slechts één lijder de $BOY_2E_3^1H_1$ groep van zijn vader heeft geërfd, terwijl de verwachting was, dat de aangetaste dieren voor 50 % deze groep zouden ontvangen en voor 50 % de alternatieve groep.

De hiervoor vermelde bijzonderheden verschaffen ons nog onvoldoende inlichtingen om een verband tussen het erfelijk gebrek en de bloedgroep vast te stellen. Om hierin meer klaarheid te brengen zullen dan ook meer gevallen onderzocht dienen te worden, terwijl bovendien de B groepen nader behoren te worden geanalyseerd. Dit onderzoek moet worden verschoven naar de toekomst.

TABEL 7. Bloedgroepen van een aantal aangetaste kalveren en van hun ouders

Naam	A	B	C	F/V	J	L	M	S	Z	H'
Vader BDC	A/-	BOY ₂ E' ₃ H ₁ /-	C ₃ WX ₃ /	F/F	J/	L/	M/	SU ₂ /	Z/	H'/
Moeder 13	A ₁ -	-/-	C ₂ /	F/F	-/-	.	-/-	S/-	Z	.
Kalf 13	-/-	-/-	C ₃ /-	F/F	J/	.	-/-	-/-	Z/	.
Moeder 17	-/-	BOY ₂ D'/-	C ₂ /	F/F	J/	-/-	-/-	-/-	Z/	H'/
Kalf 17	A/	-/-	C ₂ W/	F/F	-/-	-/-	M/	-/-	Z/	H'/
Moeder 19	A ₂ /	Y ₂ T/E ₃ 'H ₃	C ₂ X ₃ /	F/F	-/-	-/-	-/-	S/	Z/	H'/
Kalf 19	A ₂ /	Y ₃ T'/-	C ₄ X ₃ /	F/F	-/-	L/-	-	S/	Z/	H'/
Moeder 20	A/	GO ₃ Y ₂ A'D'E' ₁ /-	C ₂ X ₃	F/V	-/-	-/-	M/	-/-	-/-	H'/
Kalf 20	A/	GO ₃ Y ₂ A'D'E' ₁ /-	C ₂ X ₃	F/F	J/	-/-	M/	-/-	Z/	H'/
Moeder 21	A ₁ /	B ₁ O ₁ A' ₁ TE' ₃	C ₄ X ₂	F/F	-/-	-/-	-/-	S/	-/-	H'/
Kalf 21	A/	B ₁ O ₁ A' -	C ₄ X ₂	F/F	-/-	-/-	-/-	-/-	Z/	H'/
Moeder 26	A'-	GE' ₁ D'H ₁ H ₃	C ₄ W/-	V/V	J/	-/-	-/-	-/-	-/-	H'/
Kalf 26	-/-	GE' ₁ /-	-/-	F/V	-/-	L/	M/	-/-	Z/	H'/
Moeder 31	A/	BO/A'	C ₄ RW/-	F/F	J/	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Kalf 31	A	A' -	-	F/F	J/	L/	M/	-/-	-/-	H'/
Moeder 32	A/	BO ₂ A'/E' ₃ I'	C ₃ /	F/F	J/	L/	-/-	-/-	Z/	H'/
Kalf 32	A	BO ₂ A' -	-/-	F/F	-/-	L/	-/-	-/-	Z/	H'/
Moeder 35	-	BO A'/E'	C ₄ WX ₂	F/V	-/-	-/-	M.	S/	-/-	H'/
Kalf 35	-	E'/-	C ₂ WX ₂	F/V	-/-	-/-	M/	-/-	Z/	H'/
Moeder 37	-	GY ₂ E' ₁ E' ₃	X ₂	F/V	-/-	-/-	-/-	-/-	Z/	H'/
Kalf 37	-	E' ₃ /-	-	F/V	-/-	L/	-/-	-/-	Z/	H'/
Kalf 22	A ₂ /	A'/-	-/-	F/F	J/	-/-	M/	-/-	Z/	H'/
Kalf 25	A -	B ₂ A'E' ₃ H ₃ /-	C ₄ X ₂ /-	F/F	J/	L/	M/	S/	Z/	H'/
Vader LD	-	BOY ₂ E' ₃ H ₁ /-	C ₃ X ₂	F/F	-/-	.	-/-	S/	-/-	H'/
Moeder 11	-	BOY ₂ D'/-	C ₄ /	F/F	-/-	.	-/-	-/-	Z/	.
Kalf 11	-	BOY ₂ D' -	C ₄ /	F/F	-/-	.	-/-	-/-	Z/	.
Vader LCE	-/-	BOY ₂ E' ₃ H ₁ /-	W/	F/F	-/-	.	-/-	-/-	Z/	H'/
Moeder 16	A/	GY ₂ E' ₁ I'E' ₂	C ₁ a	F/F	-/-	-/-	-/-	-/-	Z/	H'/
Kalf 16	A -	I'E' ₂ -	C ₂	F/F	-/-	-/-	-	-/-	Z/	H'/
Moeder 18	A ₃ /	GY ₂ E' ₁ /E' ¹	C ₄ WX ₃	F/F	J/	-	-/-	-/-	Z/	H'/
Kalf 18	A ₃ /	BOY ₂ E' ₃ H ₁ 'E' ₁	C ₄ WX ₃	F/F	-/-	-/-	-/-	-/-	Z/	H'/
Vader LE	-	BOY ₂ E' ₃ H ₁ /	C ₂ /-	F/F	-/-	L/	-	-/-	Z/	H'/
Moeder 27	A -	A' -	C ₃ W	F/F	-/-	-/-	-	-	Z	H'/
Kalf 27	A/	-/-	C ₃	F/F	-/-	L/	-	-/-	-/-	H'/
Moeder 38	-/-	A'E' ₃ /	-/-	F/V	-/-	-/-	-	-/-	Z/	H'/
Kalf 38	-/-	A'E' ₃	-	F/F	-/-	-/-	-	-/-	Z/	H'/
Vader LCF	-/-	BOY ₂ E' ₃ H ₁ /IOJ'K'	C ₄ RWX ₃	F/F	-/-	-/-	-/-	S/	Z/	H'/
Kalf 14	-/-	BOY ₂ D'/-	C ₄ W	F/F	-/-	.	-/-	-/-	Z/	.

TABLE 7. Blood groups of some affected calves and their parents

SAMENVATTING

Bij kalveren van het Maas-Rijn-IJssel veeslag worden verschijnselen aan klauwen, tong- en mondslijmvlies waargenomen, welke overeenkomst vertonen met de processen die optreden bij mond- en klauwzeer. Er ontstaan hoorndefecten aan de kroonranden, in de tussenklauwspleten, aan de zoolvlakten van de klauwen en aan de bijklauwen, waardoor de klauwlederhuid bloot komt te liggen. Op de dorsale tongvlakte ontstaan epitheeldefecten, die eveneens op de tandeloze mondrand, het harde verhemelte en de neusspiegel kunnen optreden. De mondepitheel-aandoeningen ontstaan steeds nadat de processen aan de klauwen zijn begonnen. Ook in het epitheel van slokdarm, pens, netmaag en boekmaag worden soms erosies aangetroffen. De van mond- en klauwzeer verdachte gevallen trokken vooral sterk de aandacht, omdat de Nederlandse rundveestapel door vaccinaties reeds gedurende vele jaren nagenoeg vrij van mond- en klauwzeer wordt gehouden. Opmerkelijk was dat kalveren, die wegens te jeugdige leeftijd nog niet tegen mond- en klauwzeer gevaccineerd waren en met aangetaste dieren in dezelfde weide of stal hadden verbleven, niet werden aangetast. De ziekte bleef steeds tot één dier per bedrijf beperkt. Ook het zeer chronische karakter der aandoeningen was niet in overeenstemming met het ziekteverloop van mond- en klauwzeer. De defecten regeneerden nooit, de processen namen steeds in omvang toe en voerden tot volledige ontschoening van alle klauwen en bijklauwen; ook de epitheeldefecten van de tong, de mondrand en het harde verhemelte breidden zich voortdurend uit. De processen hebben altijd de dood van het kalf ten gevolge. De duur van het lijden varieert van één tot zeven maanden.

In het bloedserum der aangetaste dieren konden geen antilichamen tegen de mond- en klauwzeervirusstammen A, A₅, O en C worden aangetoond, de complement-bindingsreacties verliepen steeds negatief en bij runderen en caviae kon de ziekte niet kunstmatig worden opgewekt. Op grond hiervan kon het mond- en klauwzeervirus als verwekker der aandoeningen worden uitgesloten. Aangezien ook bacterie- en schimmelinfecties, trauma, caustische stoffen en trofische stoornissen niet als verwekkers in aanmerking kwamen en bovendien de vaders van de lijders nauw verwant bleken te zijn, werd onderzocht of dit lijden mogelijk op een erfelijke afwijking berustte.

De aangetaste dieren bleken zowel van vaders als van moeders zijde af te stammen van bepaalde stieren, die in de vijfde generatie als gemeenschappelijke voorvader een stier AA hadden (zie schema's blz. 55 en 56). Alle aangetaste kalveren stamden dus van de stier AA af, een afstamming die langs veel lijnen tot deze gemeenschappelijke voorvader voerde. Ook waren de verwantschapscoëfficiënten van deze dieren met de stier AA zeer significant hoger dan die van een willekeurige groep niet-aangetaste Maas-Rijn-IJssel kalveren, opgefokt onder dezelfde gemiddelde omstandigheden als de aangetaste dieren. Dat inderdaad een erfelijk bepaald gebrek de oorzaak van dit lijden is, bleek ten slotte uit de controle van een groep dieren, geboren in de jaren 1954, 1955 en 1956, waarvan de vader, de stier BDC, en de vader der moeders, de stier LD, verdacht waren heterozygoot te zijn voor dit gebrek. Beide stieren hadden namelijk reeds

een aantal kalveren verwekt, die aan deze aandoening leden. Het aantal uit deze groep geboren normale vaarskalveren verhiel zich tot het aantal, waarbij na enige tijd het onderhavige gebrek was opgetreden, als 7 tot 1, welke verhouding op een enkelvoudig recessieve overerving wijst.

De beschreven aandoeningen hebben hun ontstaan te danken aan een letaal verlopend erfelijk gebrek, waarvan de letaliteit voor de door mij gecontroleerde gevallen 100 % is. De dieren worden waarschijnlijk zonder zichtbare afwijkingen geboren. Bij 42 der onderzochte gevallen varieerde de leeftijd der kalveren, waarop de eerste verschijnselen werden waargenomen, van één tot twaalf maanden. De leeftijd waarop zij ten gevolge van dit erfelijk gebrek succomberden, ligt tussen 3 en 18 maanden. In de afstammingstabellen op blz. 55 en 56 stellen de genummerde cirkeltjes de aangetaste vrouwelijke kalveren voor, de genummerde rechthoekjes de aangetaste mannelijke dieren.

Om een inzicht te verkrijgen in de pathologisch-anatomische veranderingen, die aan de processen voorafgaan, werden van de aangetaste kalveren de klauwen en tongen microscopisch onderzocht. Uit dit onderzoek bleek, dat aan het verval van het mond-epitheel en het hoorn der klauwen een degeneratie en verval van het stratum cylindricum der epidermis voorafgaat, waarna een vervroegde verhoorning van de daarboven gelegen epidermislagen optreedt. Vorming van nieuwe cilindrische cellen heeft niet plaats, zodat na afslijting van de reeds gevormde epidermislagen de lederhuid van tong, mondslijmvlies en klauwen bloot komt te liggen. De processen aan de klauwen en bijklauwen, die wegens de geringe dikte der hoornlaag van de klauwzoom en de tussenklauwspleet het eerst op deze plaatsen zichtbaar worden, breiden zich over de gehele klauw- en bijklauwepidermis uit. Het zachte hoorn van de zoom en de tussenklauwspleet vervalt en de harde hoornwand laat daarna in zijn geheel los.

Aan het ontstaan van de erosies in het epitheel van de oesophagus en de voormagen gaat, evenals bij de aandoeningen van mond en klauwen, een degeneratie van het stratum cylindricum der epidermis vooraf.

Ten slotte werd een oriënterend onderzoek ingesteld naar een mogelijke correlatie van de erfelijke aandoening met een bepaalde bloedgroep. Het was hierbij niet mogelijk uit bloed van runderen, die met bloed van homozygoot afwijkende kalveren gesensibiliseerd waren, antilichamen tegen bloedgroepfactoren te isoleren, die met het erfelijk bepaalde gebrek samenhangen. Bij het determineren van de bloedgroepen van de afwijkende kalveren en de voor dit gebrek heterozygote ouders, bleken de voor dit gebrek heterozygote stieren alle dezelfde B-groep $BOY_2E_3^1H_1$ te bezitten. Deze groep, behoudens in een geval, hebben de lijders echter niet geërfd (zie tabel 7, blz. 101). Deze bijzonderheden verschaffen echter nog onvoldoende inlichtingen om een verband tussen het erfelijk gebrek en de bloedgroepen vast te stellen. Om hierin meer klaarheid te brengen, zullen meer gevallen onderzocht dienen te worden, terwijl bovendien de B groepen nader moeten worden geanalyseerd. Dit onderzoek blijft voor de toekomst voorbehouden.

Voor internationaal gebruik ware dit erfelijk bepaald gebrek te betitelen als *KERATOGENESIS IMPERFECTA HEREDITARIA BOVINA*.

SUMMARY

KERATOGENESIS IMPERFECTA HEREDITARIA BOVINA

A HEREDITARY FOOT-AND-MOUTH DEFECT

In calves of the Dutch cattle breed called Meuse-Rhine-IJssel breed defects of the hoofs and the mucous membrane of the tongue and the mouth can be observed (see fig. 1-6), which are similar to those which are observed in animals suffering from foot-and-mouth disease. The symptoms include keratine defects of the coronets (see fig. 2), on the keratine between the toes (see fig. 4), on the soles of the claws and on the dew claws (see fig. 3), which result in an exposure of the corium of the hoof. Epithelial defects occur on the dorsal surface of the tongue (see fig. 1), but may also be observed on the dental pad, the hard palate and the muzzle. The epithelial defects in the mouth never occur before they have been observed on the hoofs. Erosions may also occur in the epithelium of gullet, paunch (see fig. 9), reticulum (see fig. 9) and maziun (see fig. 10). The cases suspected of foot-and-mouth disease were very closely observed, since the Dutch cattle population has for many years been kept practically free from foot-and-mouth disease by means of vaccinations. A most remarkable fact was that calves which, because of their young age, had not yet been vaccinated against foot-and-mouth disease, and which had been housed, or had grazed with affected animals, were not affected themselves. Not more than one animal per herd ever fell victim to the disease. The very chronic character of the defects did not correspond with the course of a case of foot-and-mouth disease. The defects never regenerated, the processes always increased in size and resulted in a complete dismantling of all hoofs and dew claws (see fig. 6). The epithelial defects of the tongue, the dental pad and the hard palate also increased in size. The disease always ends in the death of the calf. The animals die one to seven months after the first symptoms are observed.

In the bloodserum of the affected animals no antibodies against the strains A, A₅, O and C of the foot-and-mouth virus could be found, the complement-fixation reactions always had a negative outcome, and neither in cattle, nor in cavia could the disease be developed artificially. Therefore, the foot-and-mouth disease virus could be left out of consideration as a possible cause of the defects. Since neither bacterial and fungus infections, nor trauma, caustic materials, and trophic defects could be considered as originators, and the sires of the affected animals moreover appeared to be closely related to each other, the possibility of the disease being a hereditary defect was investigated.

Both the sires and dams of the affected animals appeared to originate from certain bulls which, in the fifth generation, had as common ancestor the bull AA (see chart pp. 55 and 56). So all affected calves originated from the bull AA, an origine which via many lines went back to this common ancestor. The relation co-efficients of these animals with the bull AA were also markedly higher than those of a random group of non-affected Meuse-Rhine-IJssel calves, reared under the same average conditions as the affected animals. From a check on a group of animals born in 1954, 1955 and 1956, whose sire, the bull BDC, and sire of the dams, the bull LD, were suspected of being

heterozygous to this defect, it unmistakably appeared that some hereditary defect was dealt with. Both bulls had already sired a number of calves which suffered from this defect. The number of normal female calves born in this group is in the proportion of 7 to 1 to the number of animals which after some time demonstrated symptoms of the defect. This ratio points to a simple recessive transmission.

The disorders described above owe their existence to a lethal hereditary defect, of which the mortality, according to the evidence available to me, is 100 %. The animals are born without any visible defects. In 42 of the cases investigated the age of the calves in which the first symptoms became apparent varied from one to twelve months and the age at which they died as a result of this hereditary defect from 3 to 18 months. In the progeny tables on pp. 55 and 56 the numbered circles represent the affected female calves, the numbered rectangles the affected male animals.

In order to obtain information about the pathological-anatomic changes which precede the processes, the hoofs and tongues of the affected calves were examined microscopically. From this examination it appeared that the disintegration of the epithelium of the mouth and of the keratine of the hoofs is preceded by a degeneration and disintegration of the stratum cylindricum of the epidermis, which is followed by a premature hornification of the over-lying epidermic strata (see fig. 11-23). Regeneration of cylindrical cells does not take place, and as a result of this the corium of the tongue and of the mouth and hoofs are exposed when the epidermic strata have worn away. The processes on the hoofs and dew claws which, as a result of the fact that the keratine of the coronet and of the cleft of the hoofs is rather thin, will first show in these places and will extend over the entire epidermis of both hoofs and dew claws. The soft keratine of the coronet and the cleft of the hoof disintegrates, and the hard outer wall will come off completely afterwards.

The development of the erosions in the epithelium of the oesophagus and the preventriculi is, like the defects of mouth and hoofs, preceded by a degeneration of the stratum cylindricum of the epidermis.

Finally the possibility of a correlation of the hereditary defect with a certain blood-group was investigated. It appeared to be impossible to isolate anti-bodies against bloodgroup factors, which have some correlation with the hereditary defect, from blood of cows sensibilized with blood from homozygotically deviating calves. In determining the bloodgroups of the affected calves and of the parents heterozygous to this defect, it appeared that the blood of the bulls which were heterozygous to this defect without a single exception belonged to the group $BOY_2E_3^1H_1$. With only one exception the affected animals had, however, not inherited this group (see table on page 101). These data, however, are yet insufficient to speak of any definite correlation between the hereditary defect and the bloodgroups. First it will be necessary to examine many more cases, while moreover the B groups will have to be analysed more detailed. These investigations will be carried out in the future.

For international use this defect should be referred to as *KERATOGENESIS IMPERFECTA HEREDITARIA BOVINA*.

ZUSAMMENFASSUNG

KERATOGENESIS IMPERFECTA HEREDITARIA BOVINA

EIN ERBLICHER MAUL- UND KLAUENFEHLER

Bei Kälbern des Maas-Rhein-Ysselviehschlags treten Krankheitserscheinungen an Klauen, Zunge und Maulschleimhaut auf (vergl. Fig. 1–6), die Ähnlichkeit mit den bei Maul- und Klauenseuche vorkommenden Symptomen zeigen. Es entstehen Horndefekte an den Kronrändern (Fig. 2), in den Zwischenklauenspalten (Fig. 4) und an den Sohlenflächen der Klauen und Afterklauen (Fig. 3), wodurch die Klauenlederhaut bloß zu liegen kommt. Auf der dorsalen Zungenfläche (Fig. 1) zeigen sich Epitheldefekte, die gleichfalls auf dem zahnlosen Mundrand, dem harten Gaumen und dem Nasenspiegel auftreten können. Die Maulepitheldefekte zeigen sich immer erst, nachdem die an den Klauen angefangen haben. Auch im Epithelium der Speiseröhre, des Pansens, der Haube und des Psalters (Fig. 9–10) werden mitunter Erosionen konstatiert. Die Krankheit erregte die besondere Aufmerksamkeit, da im niederländischen Viehbestand die Maul- und Klauenseuche durch die regelmässig stattfindenden Fakzinationen schon seit vielen Jahren ausgerottet ist. Auffällig war die Tatsache, dass nicht gegen-Maul- und Klauenseuche fakzinierte Kälber, die mit den kranken Tieren im selben Stall und auf derselben Weide gehalten worden waren, nicht angegriffen wurden; die Krankheit blieb immer auf ein Tier eines Gehöftes beschränkt. Auch stimmte der sehr chronische Charakter nicht zu dem Krankheitsverlauf von Maul- und Klauenseuche. Die Defekte regenerierten nie, die Prozesse an den Klauen nahmen fortwährend in Umfang zu und führten zu völliger Entschuhung aller Klauen und Afterklauen (Fig. 6). Auch die Epitheldefekte an Zunge, Mundrand und hartem Gaumen breiteten sich stets aus. Die Krankheit führt immer den Tod des jungen Tieres herbei. Sie währt von einem bis zu sieben Monaten.

Da im Blutserum der von der Krankheit befallenen Tiere Antikörper gegen die Maul- und Klauenvirusstämme A, A₅, O und C nicht nachgewiesen werden konnten, die Komplementbindungsreaktionen immer negativ verliefen und bei Rindern und Caviae die Krankheit nicht auf künstlichem Wege hervorgerufen werden konnte, war Maul- und Klauenvirus als Krankheitserreger auszuschliessen. Da auch Bakterien, Schimmelinfectionen, Trauma, kaustische Stoffe und trophische Störungen als Erreger nicht in Betracht kamen und da es sich zeigte, dass zwischen den Vätern der kranken Tiere eine enge Verwandtschaft bestand, wurde vom Verfasser eine Untersuchung angestellt, ob das Leiden vielleicht als eine erbliche Krankheit zu betrachten sei.

Bei dieser Untersuchung zeigte es sich, dass die kranken Tiere sowohl väterlicher – als mütterlicherseits von bestimmten Stieren abstammten, die ihrerseits in der fünften Generation als gemeinschaftlichen Vorfahr den Stier AA hatten (Vergleiche Schema Seite 55 und 56). Alle kranken Kälber stammten also von diesem Stier AA ab, eine Abstammung, die via zahlreiche Linien zu diesem gemeinschaftlichen Vorfahr führte. Auch waren die Verwandtschaftskoeffiziente dieser Tiere mit dem Stier AA sehr signifikant höher als die einer willkürlichen Gruppe nicht angegriffener Maas-Rhein-Yssel Kälber, welche unter gleichen Umständen wie diese gezüchtet worden waren. Dass tatsächlich

ein erblicher Fehler als die Ursache der Krankheit zu betrachten ist, ergab die Untersuchung einer Gruppe von in den Jahren 1954, 1955 und 1956 geborenen Kälbern, deren Väter, der Stier BDC, und deren Väter der Mütter, der Stier LD, der Heterozygotie verdächtig waren. Beide Stiere hatten schon eine Anzahl Kälber erzeugt, die an der in Frage stehenden Krankheit litten. Die Zahl der aus dieser Kombination geborenen gesunden Tiere stand zu der Zahl derjenigen, bei denen die betreffende Krankheit einige Zeit nach der Geburt auftrat, in einem Verhältnis von sieben zu eins, was auf eine einfache rezessive Vererbung schliessen lässt.

Es handelt sich hier um eine letal verlaufende erbliche Krankheit; die Letalität betrug bei den von uns kontrollierten Fällen hundert Prozent. Die Tiere werden ohne sichtbare Abweichung geboren. Bei den 42 untersuchten Fällen wechselte das Alter, wo die ersten Krankheitserscheinungen wahrgenommen wurden von einem bis zwölf Monate; das Alter, in dem sie infolge des Übels starben, lag zwischen drei und achtzehn Monaten.

Um Einsicht zu gewinnen in die pathologisch-anatomischen Änderungen, welche den Krankheitserscheinungen vorangehen, wurden Klauen und Zungen der kranken Tiere mikroskopisch untersucht. Aus dieser Untersuchung ging hervor, dass dem Verfall des Maulepitheliums und des Hornes eine Degeneration des stratum cylindricum der Epidermis vorangeht, wonach eine verfrühte Verhornung der darüber liegenden Epidermisschichten auftritt (Fig. 11–23). Bildung neuer zylindrischer Zellen findet nicht mehr statt, so dass, nachdem die schon früher gebildeten Epidermisschichten abgeschlossen sind, die Lederhaut bloss liegt. Die Krankheitsprozesse an Klauen und Afterklauen, die zuerst am Klauenrand und dem Zwischenklauenspalt wegen der geringen Dicke des Hornes an diesen Stellen sichtbar werden, breiten sich über die Klauen- und Afterklauenepidermis aus. Das weiche Horn des Randes und des Zwischenklauenspaltes verfällt, die harte Hornwand lockert sich und das Horn fällt ab.

Dem Auftreten der Erosionen im Epithelium des Ösophagus und der Vormagen geht, wie bei den Prozessen an Maul und Klauen, eine Degeneration des stratum cylindricums der Epidermis voran.

Schliesslich wurde eine orientierende Untersuchung nach einer etwaigen Korrelation der erblichen Krankheit mit einer bestimmten Blutgruppe angestellt. Es war hierbei nicht möglich aus dem Blute von Rindern, die mit dem Blut homozygot abweichender Kälber sensibilisiert worden waren, Antikörper gegen Blutgruppenfaktoren zu isolieren, die mit der erblichen Krankheit zusammenhingen. Beim Determinieren der Blutgruppen abweichender Kälber und der für die Krankheit heterozygoten Eltern zeigte es sich, dass die heterozygoten Stiere alle dieselbe Blutgruppe $BOY_2E_3^1H_1$ besaßen. Diese Blutgruppe wurde ihnen, bis auf eine Ausnahme, nicht von den Eltern vererbt (Vergleiche Tabelle 7, S. 101). Diese Einzelheiten bieten aber noch keinen genügenden Anhalt, auf einen Zusammenhang zwischen dem ererbten Fehler und den Blutgruppen zu schliessen. Hierzu werden mehr Einzelfälle untersucht werden müssen, während ausserdem die B-Gruppe dazu einer näheren Analyse bedarf. Diese Untersuchung bleibt für die Zukunft reserviert.

Für den internationalen Gebrauch wird für diese erbliche Krankheit der Name *KERATOGENESIS IMPERFECTA HEREDITARIA BOVINA* vorgeschlagen.

RÉSUMÉ

KERATOGENESIS IMPERFECTA HEREDITARIA BOVINA INFIRMITÉ HÉRÉDITAIRE DE LA BOUCHE ET DU SABOT

Une description est développée ayant trait à une apparition de lésions aux sabots, dans la muqueuse buccale et sur la langue, chez des veaux néerlandaises de la sous-race M.R.Y. (voyez fig. 1-6). Ces lésions constatées sur ces veaux présentaient beaucoup de similitude avec ceux de la fièvre aphteuse. Une formation défectueuse de la corne se remarque aux bourrelets (voyez fig. 2), dans les espaces interdigitaux (voyez fig. 4), à la sole du pied des ongles et aux onglons (voyez fig. 3), qui découvrent et mettent à nu le derme. Une épithélisation défectueuse se remarque sur la partie dorsale de la langue (voyez fig. 1), qui se rencontre aussi de temps à autre sur la partie de la bouche, le palais dur et sur le mufle. Les lésions épithéliales dans la bouche apparaissent toujours après qu'elles débutèrent aux sabots. Des érosions de l'épithèle dans l'oesophage, la panse (voyez fig. 9), le réseau (voyez fig. 9), et le feuillet (voyez fig. 10), furent également démontrées chez plusieurs des animaux atteints. Ces cas attirèrent l'attention parce que le cheptel néerlandais est maintenu libre de la fièvre aphteuse depuis de nombreuses années par vaccination. Il était remarquable que des veaux, trop jeunes pour être vaccinés et qui vivaient en commun dans l'étable ou dans la pâture avec des animaux malades, n'étaient pas atteints par l'affection. La maladie était toujours limitée à un animal unique dans chaque exploitation. Le caractère chronique de l'affection était également en contradiction avec les symptômes classiques de la fièvre aphteuse. Les lésions ne régénéraient jamais, le processus d'épithélisation défectueuse se développait progressivement et eut comme conséquence le déchaussement de tout les ongles ainsi que des onglons (voyez fig. 6), tandis que les déficiences épithéliales de la langue, du bord de la bouche et du palais dur progressaient continuellement. Ces phénomènes entraînaient toujours la mort du veau. La durée de l'affection varie d'un à sept mois.

Des anticorps dans le sérum sanguin des veaux malades contre les souches de virus de la fièvre aphteuse A, A₅, O et C ne purent être démontrés, la réaction de fixation du complément évolua toujours négativement et une infection artificielle des bovins transplantée sur des cobayes ne put jamais être réalisée. D'après ces recherches virologiques on dut rejeter l'hypothèse que le virus de la fièvre aphteuse aurait pu être la cause de l'affection. Comme une infection bactérielle ou mycotique pouvait être exclue ainsi que des effets dus à des traumas, produits toxiques et caustiques ou à des troubles trophiques, et que par contre les parents des animaux atteints étaient étroitement apparentés, on rechercha si éventuellement le mal n'avait pas comme raison une tare héréditaire.

On remarqua que les animaux atteints descendaient aussi bien du côté paternel que maternel de certains taureaux qui à leur tour avaient en commun à la cinquième génération comme géniteur le taureau AA (Voyez schéma page 55 et 56). Tout les veaux atteints descendaient du taureau AA, avec une généalogie qui par plusieurs lignées remontait jusqu'à ce géniteur commun. De plus, le coefficient de consanguinité

de ces veaux par rapport au taureau AA était d'une manière significative beaucoup plus élevé que pour d'autres veaux de la sous-race M.R.Y. non atteints par la tare et qui étaient élevés en moyenne dans les mêmes conditions de vie.

Le contrôle d'un groupe d'animaux nés en 1954, 1955 et 1956 et dont le père le taureau BDC et le père des mères, le taureau LD, étaient soupçonnés d'être hétérozygotes pour l'affection, livra la preuve que le mal était dû à une tare héréditaire. Les deux taureaux, en effet, avait déjà eu précédemment dans leur descendance des veaux, atteints par l'affection. La proportion des femelles normales, vis à vis des femelles où l'anomalie se manifesta avec le temps, était de 7 à 1. Cette proportion typique laisse supposer que l'anomalie est régie par un facteur héréditaire simple et récessif.

Le phénomène est dû à une affection congénitale, dont la mortalité dans les cas que nous avons suivis est de 100 %. Les veaux naissent sans lésions apparentes. Dans les 42 cas contrôlés, l'âge des veaux variait, quant à l'apparition des premières lésions, de un à douze mois. L'âge auquel ils succombaient par le mal transmis héréditairement, variait entre trois et huit mois. Dans les tableaux généalogiques des pages 55 et 56, les cercles numérotés représentent les veaux femelles atteints de l'affection et les carrés numérotés les taurillons.

Pour avoir une appréciation plus exacte des changements anatomo-pathologiques, qui précèdent les phénomènes visibles ou détectables, on entreprit des recherches histologiques des ongles et de l'épithèle buccal des veaux atteints. Cette investigation démontra que la dégénération et destruction du stratum cylindricum, précèdent une formation prématurée de la corne des couches épidermique supérieures (voyez fig. 11-23). Une nouvelle formation de cellules cylindriques ne s'accomplissant plus, le derme de la langue, de la muqueuse buccale et des sabots apparaît à découvert dès que les couches déjà formées de l'épiderme sont érodées. Ces processus aux ongles et aux onglons, qui par la petite épaisseur de la couche kératinisée de la corne du bourrelet et de l'espace interdigital, apparaissent en premier lieu dans ces parages, se généralisent à tout l'épiderme des ongles et des onglons; la corne non raffermie du bourrelet et de l'espace interdigital dégénère et la paroi en corne dure se détache en son entier de sa matrice.

Une dégénération du stratum cylindricum de l'épiderme précède l'apparition d'érosions dans l'épithèle de l'oesophage, de la panse, du réseau, et du feuillet, ainsi que des lésions de la bouche et des ongles.

Enfin une recherche à titre d'orientation fut accomplie sur une corrélation éventuelle de l'affection congénitale avec un groupe sanguin déterminé. Il ne fut tout d'abord guère possible d'isoler des anticorps spécifiques contre des groupes sanguins accouplés avec l'anomalie héréditaire, du sérum de bovins injectés avec du sang de veaux homozygotes pour l'affection congénitale. Deux faits remarquables toutefois se détachent dans la détermination des groupes sanguins des veaux affectés par l'anomalie et de leurs parents hétérozygotes. Les taureaux hétérozygotes pour la tare avaient tous dans le système B de groupes sanguins, le groupe $BOY_2E_3^1H_1$. Ce groupe, à part dans un cas seulement, ne fut pas transmis à leur descendants affectés du mal (Voyez tableau page 101). Ces caractéristiques nous apportent encore trop peu de renseignements, pour établir un lien entre les groupes sanguins et l'anomalie héréditaire. Pour avoir

plus de clartés, il s'impose de faire des investigations sur un plus grand nombre de cas, ainsi que faire des études plus approfondies sur les groupes sanguins du groupe B. Le développement de cette recherche est encore réservé pour l'avenir.

Dans la nomenclature internationale il serait souhaitable d'intituler cette malformation par *KERATOGENESIS IMPERFECTA HEREDITARIA BOVINA*.

LITERATUUR

- BARRON, N. S. & A. A. KID, 1947, A case of ergotism in calves resembling foot-and-mouth disease. *The Veterinary Record* 59, 575-576.
- BEARN, A. G., 1956, The chemistry of Hereditary Disease. *Scientific American*.
- BOUCKAERT, J. H., W. OYAERT & H. WIJVERKENS, 1955, X-Disease bij het rund. *Vlaams Diergeneesk. Tijdschr.* 24, 205-209.
- BOUW, J., 1956, Het bloedgroepen-onderzoek bij runderen. *Tijdschr. v. Diergeneesk.* 81, 307-321.
- , 1958, Bloodgroup Studies in Dutch Cattle Breeds. Diss. Utrecht.
- BROWN, W. W., T. L. CHOW & R. JENSEN, 1957, Infectious Bovine Rhinotracheitis in Feedlots of Colorado. *J.A.V.M.A.* 130, 379-381.
- BRUHNKE, J., 1931, Vergleichende Untersuchungen der Hornwandstruktur des Zehenendes bei Huf- und Klautentieren. *Deutsches Tierarztl. Wochenschr.* 39, 4-10.
- COMMISSIE ERFELIJKE GEBREKEN, 1955, Rapport van de Commissie Erfelijke Gebreken, uitgegeven door de directie Veeteelt van het Ministerie van Landbouw, Visserij en Voedselvoorziening.
- COX, H. R., 1954, Bluetongue. *Bacteriol. Rev.* 18, 239-253.
- DEKKER, N. D. M., 1957, Een beschouwing over hyperkeratose of X-disease naar aanleiding van een kalf met een op hyperkeratose lijkende huidaandoening. *Tijdschr. v. Diergeneesk.* 82, 697-707.
- DYRENDahl, S., 1956, Epitheliogenesis imperfecta inom S.R.B.-rasen. *Nord. Vet. Med.* 8, 953-958.
- ELLENBERGER, W., 1911, Handbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haustiere.
- & H. BAUM, 1943, Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere. 18te Aufl.
- ERNST, R., 1954, Die Bedeutung der Wandepidermis (Hyponychium) des Pferdehufes für die Hornbildung. *Acta Anat.* 22, 15-48.
- GOTINK, W. M., TH. DE GROOT & TH. STEGENGA, 1955, Erfelijke gebreken in de rundveefokkerij. *Tijdschr. v. Diergeneesk.* 80, 1-45.
- GREGORY, R. P., J. C. WISE & D. SIKES, 1954, Experimental Production of bovine hyperkeratosis with a feed concentrate exposed to vapors of a highly chlorinated naphthalene. *125*, 244-246.
- GROOT, TH. DE, 1942, Bijdrage tot de kennis van de gladde tong bij het rund. Diss. Utrecht.
- HADLEY, F. B., 1927, Congenital epithelial defects of calves. Epitheliogenesis imperfecta neonatorum bovis. *J. of Hered.* 18, 487-495.
- & B. L. WARWICH, 1927, Inherited defects of live stock. *J.A.V.M.A.* 70, 492-504.
- HADORN, E., 1949, Begriffe und Termini zur Systematik der Letalfaktoren. *Arch. der Julius Klaus Stift.* 24, 105-113.
- HAM, A. W., 1953, Histology.
- HERWEIJER, C. H., 1952, Eeneijige rundertweelingen. *Tijdschr. v. Diergeneesk.* 77, 943-963.
- HIRSCHFELD, W. K., 1958, Overerving van fysiologische verschillen. *Tijdschr. v. Diergeneesk.* 83, 77-88.
- HOAG, W. G., J. R. ROONEY & W. J. WILLIAMS, 1956, A Mucosal-Type Disease in Cattle in Virginia. *J.A.V.M.A.* 129, 105-110.
- HOHMANN, H., 1902, Untersuchungen über die Klauenlederhaut des Rindes. *Monatsh. für prakt. Tierheilk.* 8, 49-97.
- HUTYRA, FR. VON, J. MAREK & R. MANNINGER, 1945, Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. Aufl. 9, Erster Band, 293-333.
- HUTT, F. B., 1946, Some Hereditary Abnormalities of Domestic Animals. *The Cornell Vet.* 36, 180-194.
- IRWIN, M. R., 1955, Genetics and Immunology. Genetics in the 20th century, 173-219.
- , 1956, Blood grouping and its utilization in animal breeding. 7th. International Congress of Animal Husbandry.
- KROON, H. M. & G. M. VAN DER PLANK, 1931, Enkele subletaalfactoren bij huisdieren in Nederland. *Tijdschr. v. Diergeneesk.* 58, 681-694.
- & R. H. J. GALLANDAT HUET, 1943, Hoefkunde en Hoefbeslag.
- LERNER, J. M., 1944, Lethal and sublethal characters in farm animals. *J. Hered.* 35, 219-224.
- MARTINOTTI, L., 1914, Ricerche sulla fine struttura dell' epidermide umana normale in rapporto alla sua funzione eleidocheratinica. Nota I, Il corpo malpighiano e la produzione fibrillare. *Arch. f. Zellforsch.* 12, 457-484.
- , 1915, Ricerche sulla fine strutta dell' epidermide umana normale in rapporto alla sua funzione eleidocheratinica. Nota II. Lo strato granuloso e la funzione cheratojalinica. *Arch. f. Zellforsch.* 13, 446-458.

- , 1915, Ricerche sulla fine struttura dell' epidermide umana normale in rapporto alla sua funzione eleidocheratinica. Nota III. Lo strato Lucido e la produzione eleidinica. *Arch. f. Zellforsch.* 13, 563–587.
- , 1921, Richerche sulla fine struttura dell' epidermide umana normale in rapporto alla sua funzione eleidocheratinica. Nota IV. *Arch. f. Zellforsch.* 15, 377–391.
- MC.INTYRE, R. W., 1954, Experimental Studies of Acute Upper Respiratory Infection in Calves. *J.A.V.M.A.* 125, 473–474.
- MEIER, W., 1946, Untersuchungen über die Vererbung der Langhaarigkeit in Verbindung mit der Kurzatmigkeit beim Rinde in einem Hochzuchtgebiet des schwarzbunten Niederungsviehes. Vet. Med. Diss. Hannover.
- MIRSKY, A. E., 1953, The Chemistry of Heridity. *Scientific American* 188, 47–57 (febr.).
- MOHR, O. L. & CHR. WRIEDT, 1928, Hairless, a new recessive lethal in cattle. *J. of Genet.* 19, 3, 315–336.
- NÖRNER, C., 1886, Über den feineren Bau des Pferdehufes. *Arch. für mikrosk. Anat.* 28, 171–224.
- OLAFSON, P., 1947, Hyperkeratosis (X-disease) of cattle. *The Cornell Vet.* 37, 279–291.
- , A. D. MACCALLUM & F. H. FOX, 1946, An Apparently New Transmissible Disease of Cattle. *The Cornell. Vet.*, 36, 205–213.
- OLSON, C. JR. & A. B. HOERLEIN, 1956, Observations on Mucosal Disease of Cattle. *J.A.V.M.A.* 129, 466–470.
- PLANK, G. M. VAN DER & H. HOITING, 1954, Erfelijke afwijking bij runderen. *Tijdschr. v. Diergeneesk.* 79, 149.
- PRITCHARD, W. R., D. B. TAYLOR, H. E. MOSES & L. P. DOYLE, 1956, A Transmissible disease Affecting the Mucosae of Cattle. *J.A.V.M.A.* 128, 1–5.
- & R. G. CARLSON, 1957, Virus Diarrhea in Cattle. *J.A.V.M.A.* 130, 383–385.
- RAMSEY, F. K. & W. H. CHIVERS, 1957, Pathologie of a Mucosal Disease of Cattle. *J.A.V.M.A.* 130, 381–383.
- SCHROEDER, R. J. & M. D. MOYS, 1954, An Acute Upper Respiratory Infection of Dairy Cattle. *J.A.V.M.A.* 125, 471–472.
- SIEBOLD, H. R., 1956, The Pathology of Mucosal Disease in Alabama. *J.A.V.M.A.* 128, 21–26.
- SIKES, D., J. WISE & M. BRIDGES, 1952, The experimental production of „X disease” (hyperkeratosis) in cattle with chlorinated naphthalenes and petroleum products. *J.A.V.M.A.* 121, 337–344.
- SWOPE, R. E. & A. J. LUEDKE, 1956, A Mucosal Disease in Cattle in Pennsylvania. *J.A.V.M.A.* 129, 111–115.
- TRAUTMANN, A. & J. FIEBIGER, 1941, Histologie und vergleichende Mikroskopische Anatomie der Haustiere. Siebente Auflage.
- UNNA, P. G., 1928, Histochemie der Haut.
- VERGE, J. & A. PARAF., 1957, La Blue Tongue. *Rec. de Méd. Vét.* 133, 3–22.
- WAGENER, K., 1952, Die Hyperkeratose eine neue Rinderkrankheit von internationaler Bedeutung. *Deutsche Tierarztl. Wochenschr.* 59, 1–5.
- WYSSMANN, E., 1902, Zur Anatomie der Klauenlederhaut. Inaug. Diss. Bern.
- ZANTINGA, J. T., 1956, Over enkele stofwisselingsziekten verband houdende met tekorten en enkele ziekten veroorzaakt door vergiften. Gezondheidsd. voor vee in Friesl. 37ste jaarverslag, 46–57.
- ZIEGLER, H., 1954, Die Bildung des menschlichen Nagels und des Pferdehufs. *Zeitschr. für Mikrosk. Anat. Forsch.* 60, 556–572.
- ZIEROLD, R., 1910, Über die Fleisch- und Hornblättchen der Hufhaut des Pferdes. Inaug. Diss. Dresden.

